

## Particularidades de los ensayos clínicos en el ámbito de la cirugía

Juan J. Sancho

Servicio de Cirugía. Hospital Universitari del Mar. Barcelona. España.

### Resumen

El número de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados en cirugía es muy inferior al de los realizados en ámbitos no quirúrgicos. El diseño de este tipo de ensayos en el paciente quirúrgico presenta dificultades que se añaden a las propias de cualquier ensayo clínico. La oportunidad y validez de la metodología para la distribución aleatoria de pacientes, intervenciones y, especialmente, cirujanos es aún objeto de una intensa controversia.

La metodología clásica para el diseño de ensayos clínicos prospectivos y aleatorizados debe modificarse sustancialmente para adaptarla a las especiales condiciones de la investigación clínica en cirugía. Por otra parte, el ensayo clínico prospectivo y aleatorizado no es la única fuente de evidencia clínica válida y, en muchos casos, es innecesario o francamente pernicioso. Este artículo pretende revisar las particularidades de los ensayos clínicos en pacientes quirúrgicos y proponer algunas estrategias para solventar sus dificultades y limitaciones.

**Palabras clave:** Ensayo clínico. Estudio aleatorizado. Cirugía.

### CHARACTERISTICS OF CLINICAL TRIALS IN SURGERY

The number of prospective randomized clinical trials performed in surgery is much lower than the number performed in nonsurgical settings. The design of this type of trial in surgical patients carries an additional set of difficulties on top of those predictable in any clinical trial. The opportunity and validity of the methodology for patient randomization, techniques and, most importantly, surgeons is still highly controversial.

The classical methodology for the design of prospective randomized clinical trials must be substantially modified to adapt to the special requirements of clinical research in surgery. On the other hand, the randomized prospective clinical trial is by no means the only source of clinical evidence and in many instances is either unnecessary or plainly harmful. The aim of this article is to review the unique features of prospective randomized clinical trials in surgery and to suggest some strategies to overcome their difficulties and limitations.

**Key words:** Clinical trial. Randomized trial. Surgery.

### Introducción

El ensayo clínico prospectivo y aleatorizado (ECPA) es considerado como la mejor fuente primaria de evidencia

Financiado en parte por el Proyecto SMARTIE (Smart Medical Applications Repository of Tools for Informed Expert Decision) del V Programa Marco de la Comisión Europea. IST-2000-25429.

Correspondencia: Dr. J.J. Sancho.

Unitat de Cirugía Endocrina.

Servei de Cirugía. Hospital Universitari del Mar.  
Passeig Marítim, 23-25. 08003. Barcelona. España.

Correo electrónico: sancho@imim.es

Manuscrito recibido el 3-10-2003 y aceptado el 12-11-2003.

científica para clínicos, y está ampliamente aceptado en la evaluación de nuevos tratamientos farmacológicos.

Sin embargo, este tipo de ensayo es poco utilizado en cirugía y su proporción entre los artículos científicos publicados en revistas quirúrgicas es inferior al 10%. Además, de los ensayos clínicos en cirugía, solamente un tercio es realizado por cirujanos, sólo una cuarta parte compara dos técnicas quirúrgicas y una escasa tercera parte es publicada en revistas<sup>1</sup>.

Las bases metodológicas de todo ensayo clínico son la comparabilidad entre grupos, la evaluación cegada y el análisis objetivo de los resultados. No se ha establecido una metodología de ensayo clínico ideal que contemple las necesidades especiales de los ensayos en cirugía. La oportunidad y la validez de la metodología para la justa

TABLA 1. Algunos tipos de ensayos clínicos en cirugía

Tipo	Subtipo	Ejemplo
A. Ensayos clínicos de procedimientos quirúrgicos	A.1. Nueva técnica frente a técnica establecida A.2. Dos técnicas similares  A.3. Técnica frente a placebo	Colecistectomía laparoscópica fente a minicollecistectomía <sup>9</sup> Dos abordajes en la resección laparoscópica de los carcinomas rectales <sup>10</sup> Ligadura de la arteria mamaria interna en el <i>angor pectoris</i> <sup>11</sup>
B. Ensayos clínicos mixtos (cirugía frente a fármacos frente a otros)	B.1. Tratamiento médico frente a tratamiento quirúrgico B.2. Tratamiento quirúrgico frente a tratamiento quirúrgico + otro	Tiroidectomía frente a I131 frente a PTU en el hipertiroidismo <sup>12</sup> Resección de mesorrecto con o sin radioterapia preoperatoria para el carcinoma rectal <sup>13</sup>
C. Ensayos clínicos farmacológicos en pacientes quirúrgicos	C.1. Tratamiento médico frente a placebo para evitar complicaciones postoperatorias C.2. Dos tratamientos médicos en pacientes quirúrgicos, sin relación con la patología quirúrgica	Antibióticos profilácticos frente a placebo en la disección axilar <sup>14</sup> Dos pautas de infusión de anestesia intradural y dolor postoperatorio <sup>15</sup>

distribución aleatoria de pacientes, intervenciones y, especialmente, cirujanos son aún objeto de una intensa controversia.

Por otra parte, la sobreestimación del ECPA como única fuente válida de evidencia conlleva el inevitable peligro de su dogmatización y el menospicio de cualquier otra metodología de investigación clínica. Este sesgo de apreciación es especialmente pernicioso en el ámbito de la cirugía, donde buena parte del innegable progreso se ha apoyado en diseños de otros tipos y en donde los ECPA se enfrentan a grandes limitaciones.

Este artículo pretende revisar las particularidades de los ensayos clínicos en pacientes quirúrgicos y proponer algunas estrategias para solventar sus dificultades y limitaciones.

### Tipos de ensayos clínicos en cirugía

En su acepción más amplia, los "ensayos clínicos en cirugía" incluyen cualquier tipo de ensayo clínico que involucra a un paciente quirúrgico. Es posible, sin embargo, discernir distintas variedades de ensayos clínicos en el entorno quirúrgico (tabla 1). En primer lugar, el ensayo clínico que compara dos técnicas quirúrgicas es el paradigma del ensayo "quirúrgico", y sufre de lleno las limitaciones metodológicas específicas de los ensayos clínicos en cirugía. En segundo lugar, los ensayos clínicos que enfrentan una técnica quirúrgica a un tratamiento médico son, por lo menos, tan comunes como los primeros, y son probablemente los que presentan los mayores desafíos metodológicos pues aúnán las dificultades de las comparaciones de tratamientos farmacológicos con las de los tratamientos quirúrgicos, el cegado es ciertamente imposible, los pacientes los aceptan con gran dificultad y la evaluación de los resultados suele implicar a las variables percibidas de forma subjetiva. Finalmente, tres cuartas partes de los ensayos clínicos en cirugía son en realidad ensayos clínicos farmacológicos realizados en pacientes quirúrgicos<sup>1</sup>, que los reciben perioperatoriamente y que incluyen a menudo fármacos para prevenir complicaciones intra o postoperatorias, para complemen-

tar el efecto de la técnica quirúrgica y todos los fármacos y maniobras terapéuticas del postoperatorio.

Todos ellos comparten alguna de las dificultades y limitaciones metodológicas y éticas inherentes a realizar un ensayo clínico en pacientes quirúrgicos que se analizan en esta revisión.

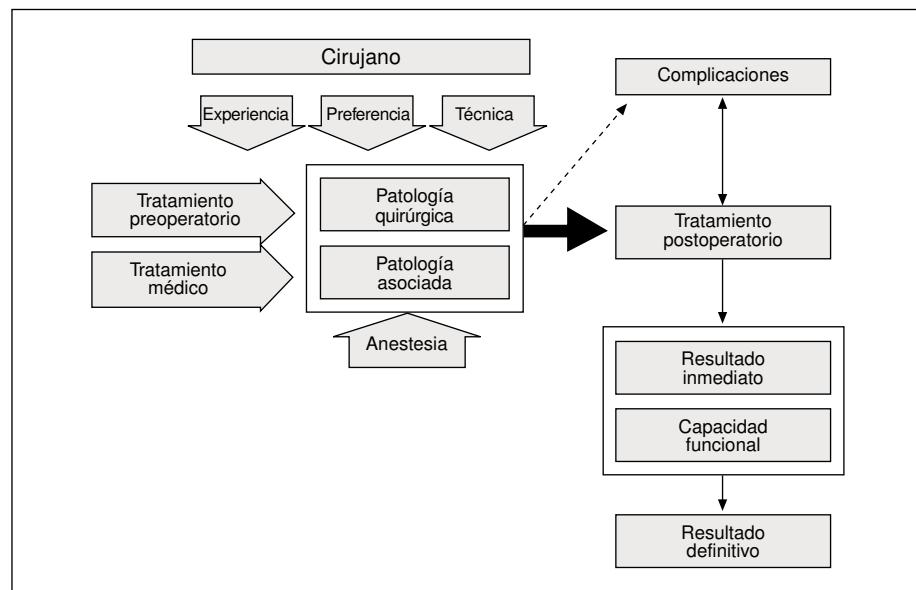
### Particularidades del entorno de los ensayos clínicos en cirugía

#### Variables específicas de los ensayos clínicos en cirugía

Los ensayos clínicos en cirugía implican una serie de variables inherentes al acto quirúrgico (fig. 1) que deben considerarse obligatoriamente tanto en el diseño del ensayo como en el análisis de sus resultados.

Entre las variables preoperatorias, el antecedente de cirugía previa –relacionada o no con el procedimiento a realizar durante el ensayo– es un condicionante fundamental. Las reintervenciones siempre conllevan un riesgo añadido de complicaciones postoperatorias, suelen alargar el tiempo quirúrgico y pueden modificar la técnica quirúrgica inicialmente planeada. Durante la intervención, el tipo de anestesia y los fármacos utilizados pueden originar una fuente de variación difícil de controlar. Asimismo, los fármacos y hemoderivados administrados en el período perioperatorio deben ser tenidos en cuenta como fuente de variabilidad.

Durante la intervención quirúrgica, las variaciones de la técnica, la experiencia del cirujano y los condicionantes anatómicos del paciente generan una variabilidad que puede ser muy influyente en los resultados finales. Las variaciones, o desviaciones, de la técnica se dan entre centros, cirujanos e incluso en un mismo cirujano entre casos, ya sea por la evolución de su experiencia o por la adaptación individual a cada paciente. Las variaciones de la técnica pueden darse en aspectos tan importantes como la extensión de una resección o la colocación de drenajes, o bien tan sutil como la técnica de hemostasia o el rigor de una disección ganglionar. La descripción minuciosa de la técnica es, pues, fundamental para minimi-



*Fig. 1. Algunos de los grupos de variables que intervienen en todos los ensayos clínicos en pacientes quirúrgicos.*

zar las variaciones no registradas, e incluso puede ser necesaria la demostración práctica de cada paso de la técnica en el propio quirófano a todos los participantes, en el caso de un ensayo multicéntrico.

Tras la intervención quirúrgica, el tratamiento postoperatorio constituye una fuente importante de variaciones, especialmente si aparecen complicaciones para las que no se ha establecido un protocolo de actuación uniforme.

#### *La cirugía es un placebo formidable*

Existe una serie de condicionantes alrededor de una intervención quirúrgica que le son únicas: las expectativas del paciente, el entorno quirúrgico, la personalidad del cirujano, la anestesia, la misma incisión y su cicatriz; todo contribuye al efecto de la cirugía independientemente del efecto específico del procedimiento quirúrgico. Las expectativas dependen de las experiencias previas de familiares y amigos, la duración y el dolor de la enfermedad, y hasta de la publicidad de este tipo de cirugía en los medios de comunicación en algunos casos. La evaluación de los resultados puede verse asimismo influida por las esperanzas y el orgullo tanto del paciente como del cirujano.

La definición estándar de placebo como “cualquier efecto atribuible a un medicamento independientemente de su efecto farmacológico o a sus propiedades específicas” debería ser modificada para que fuera mensurable su efecto en el caos de la cirugía. En cirugía, el efecto placebo puede ser definido como la diferencia entre el efecto real de la intervención quirúrgica y el efecto específico atribuible a cualquier procedimiento quirúrgico<sup>2</sup>.

Ninguna de las medidas propuestas en los ensayos clínicos convencionales para medir el efecto placebo puede ser fácilmente aplicada a los ensayos quirúrgicos que enfrentan un tratamiento médico a una técnica quirúrgica. Parece escasamente ético, por ejemplo, practicar una incisión y suturarla sin realizar el procedimiento quirúrgico,

lo que sería el equivalente de ingerir una cápsula que contiene un excipiente inerte. Además, para medir el efecto placebo de la anestesia se debería administrar anestésicos a un paciente sin practicar ningún procedimiento quirúrgico, método que probablemente sería aceptado por pocos comités de ética, y por ningún paciente.

En la historia de la cirugía se han dado notables ejemplos de intervenciones quirúrgicas que fueron muy populares, y de las que posteriormente se ha demostrado que no tenían ningún efecto real sobre la evolución de la enfermedad que pretendían tratar. Así, la nefropexia para el denominado “riñón flotante”, la colectomía para mejorar la epilepsia, la laparotomía para la tuberculosis intestinal o la ligadura de la arteria mamaria interna para mejorar el riego miocárdico tras sufrir un *angor pectoris* son tristes ejemplos de una confabulación entre el efecto placebo y la prepotencia de los cirujanos<sup>2</sup>. Todas ellas han sido “barridas” de los quirófanos tras un análisis estricto de los resultados<sup>2</sup> por medio de ensayos clínicos más o menos rigurosos, aunque no necesariamente prospectivos y aleatorizados.

Algunos componentes del efecto placebo relativos al acto quirúrgico han sido analizados específicamente. Desde el entusiasmo y la personalidad del cirujano como componente innegable del efecto de algunas intervenciones (es frecuente que el “inventor” de una técnica obtenga repetidamente mejores resultados que sus seguidores) hasta la utilización de complejos, caros y ultramodernos equipos, se han identificado como potenciadores del efecto placebo casi todos los actores y decorados de un acto quirúrgico.

Dado que el efecto placebo puede condicionar hasta un 35% de las respuestas, la mayoría de los ensayos que evalúan el efecto de una nueva técnica quirúrgica necesitarían tres grupos: control no tratado, control tratado y control con intervención simulada, un diseño particularmente difícil de llevar a cabo tanto por razones prácticas como éticas. Además, se debe tener en cuenta que para

los tratamientos farmacológicos la duración del efecto placebo suele estimarse en unos 3 meses. Tratándose de procedimientos invasivos, se estima que el efecto placebo puede durar más tiempo y, por tanto, una evaluación del efecto de cualquier técnica quirúrgica debe incluir, al menos, una evaluación tras 12 meses de haberse realizado la cirugía.

### **Obstáculos para la realización de ensayos clínicos en cirugía**

#### *Poca tradición de los cirujanos en la realización de ensayos clínicos*

Esta "dificultad" esgrimida de forma repetida, tanto en revistas médicas como quirúrgicas, forma parte de una argumentación circular por la cual los cirujanos no realizan ensayos porque no tienen experiencia, que nunca tendrán porque no realizan ensayos. La relativamente escasa contribución de los cirujanos a la realización y publicación de ECPA queda reflejada en las polémicas cifras vertidas en un criticadísimo artículo<sup>3</sup>. En cualquier caso, aunque la formación en epidemiología clínica es igualmente escasa para cirujanos y no cirujanos, la tradición en el registro de pacientes es notablemente mayor en especialidades médicas que en las quirúrgicas.

#### *Falta de requerimiento legal*

Un factor más plausible para explicar la escasez de ECPA en cirugía es la relativa facilidad con la que una nueva técnica quirúrgica puede introducirse en la práctica clínica frente al laborioso proceso de certificación que precisa cualquier nuevo fármaco. La influyente Food and Drug Administration (FDA) de Estados Unidos no impone la certificación de una variación técnica, y así los influyentes cirujanos norteamericanos no se ven presionados en igual medida que sus colegas no quirúrgicos para realizar ensayos clínicos antes de adoptar una técnica nueva.

De forma similar, en nuestro país, si un cirujano desea introducir una variante en una técnica quirúrgica, suele enfrentarse a poca o ninguna oposición: simplemente puede empezar con el próximo paciente. Si la "variante" es una técnica radicalmente distinta, la obtención del consentimiento informado adaptado por parte del paciente suele ser el único requisito. Si el mismo cirujano, sin embargo, desea comparar la misma nueva técnica con la que ha utilizado durante los últimos 10 años, se enfrenta a un descorazonador laberinto de requerimientos éticos, económicos y legales que se añaden a los metodológicos que analiza esta revisión.

#### *Escasa financiación de los ensayos clínicos quirúrgicos*

Esta particularidad, nada desdeñable desde el punto de vista práctico, deriva del escaso interés comercial que suscita en las compañías farmacéuticas, principales promotoras de los ensayos clínicos "médicos", la introduc-

ción de una nueva técnica quirúrgica, especialmente si existe una alternativa médica al tratamiento. Capítulo aparte merecen las técnicas que llevan la utilización de instrumental específico, con la notable excepción de la colecistectomía laparoscópica, que se introdujo masivamente antes de que cualquier grupo contrastara su validez en un ECPA, y que sigue considerándose el tratamiento estándar de la litiasis biliar, a pesar de los estudios que ilustran su mayor morbilidad<sup>4,5</sup>.

La financiación por parte de la administración pública está limitada, asimismo, por los aspectos de poca calidad y cantidad de ECPA en cirugía con los que los investigadores quirúrgicos cuentan para avalar sus proyectos de investigación<sup>6</sup>.

#### *Irreversibilidad del tratamiento quirúrgico*

Mientras que en los tratamientos con fármacos los pacientes disponen de una cláusula de escape predeterminada si la respuesta es poco satisfactoria, en cirugía habitualmente el tratamiento es irreversible o, de forma extraordinaria, implica una segunda intervención habitualmente más peligrosa que la inicial. Por tanto, la cláusula de escape carece de sentido en los ensayos clínicos que implican una técnica quirúrgica.

Los ensayos clínicos en cirugía privan al paciente del beneficio de recibir, una vez finalizado el ensayo, el tratamiento que se haya demostrado más eficaz, tal como muchos ensayos clínicos de fármacos para enfermedades crónicas pueden ofrecer como incentivo adicional para enrolarse en un ensayo aleatorizado.

Tanto la irreversibilidad como la incertidumbre de beneficiarse del mejor tratamiento afectan de forma muy negativa al grado de aceptación por parte del paciente y la dificultad para enrolar nuevos pacientes, y ciertamente reabren el dilema ético al que se enfrentan tanto el cirujano como el promotor del ensayo.

#### *No todos los cirujanos operan igual*

La cirugía requiere un entrenamiento técnico e implica mucha mayor experiencia manual que la mera administración de fármacos. La destreza técnica de un cirujano para cualquier pareja de procedimientos a comparar no es habitualmente la misma. No todos los cirujanos tienen la misma habilidad ni utilizan exactamente la misma técnica quirúrgica para realizar un procedimiento determinado. Ningún cirujano consigue sus mejores resultados en los primeros casos con los que se inicia en una nueva técnica quirúrgica. Por tanto, el sesgo inherente a la habilidad técnica puede aparecer ligado a muchos ensayos clínicos que comparan las técnicas realizadas por el mismo cirujano o grupo de cirujanos. Este sesgo no puede ser eliminado por el cegado y puede favorecer de forma sistemática las intervenciones más simples técnicamente, las más usadas o las que cuentan *a priori* con la preferencia del cirujano<sup>5</sup>. Las variaciones de un procedimiento determinado son muy frecuentes y, ciertamente, pueden influir en el resultado de las mismas. La ausencia de criterios de calidad de la técnica para que un caso

sea evaluable (número de ganglios obtenidos o distancia mínima desde el borde de resección al tumor) introduce una variabilidad incontrolada que puede falsear fácilmente los resultados de un ensayo de diseño impecable en todos los demás aspectos.

#### *El período de aprendizaje influye sobre los resultados*

Algunos autores propugnan que los ECPA de nuevas intervenciones deberían empezar con el primer paciente<sup>7</sup>. Las intervenciones quirúrgicas son, sin embargo, procedimientos complejos que requieren ser repetidos para alcanzar la excelencia de resultados. Es conocido que procedimientos muy distintos pueden tener períodos de aprendizaje muy similares. Durante este período de aprendizaje, los errores y los resultados adversos son más probables. Por tanto, distribuir los pacientes aleatoriamente entre una técnica ya conocida y una nueva introduce un sesgo en contra de ésta, penalizándola.

#### **Propuestas para la mejora de la investigación clínica en cirugía**

##### *Entorno de la investigación clínica*

La base de toda investigación clínica es el registro rutinario y razonablemente completo de los datos de las enfermedades tratadas, los tratamientos administrados y sus resultados clínicos. La cultura y la organización necesarias para este fin permitirán la fácil incorporación a ensayos clínicos, mientras que su ausencia fuerza al cirujano a desarrollar y mantener la infraestructura del ensayo clínico, al mismo tiempo que implementa la rutina y la infraestructura de recogida de datos. Los cirujanos necesitamos imperiosamente los recursos humanos y materiales precisos para mantener un registro continuo de un amplio conjunto de datos clínicos sobre nuestros pacientes.

La evaluación de la calidad de la actividad quirúrgica como base para su mejora continua precisa, asimismo, un registro de datos clínicos. Esta evaluación es imprescindible en toda auditoría clínica, en la evaluación de una nueva técnica quirúrgica y en la planificación de cualquier ensayo clínico<sup>6</sup>. El registro de los datos clínicos para estos procesos no debería ser episódico, anecdótico y dirigido por la administración o gestión del centro, sino rutinario, continuo y dirigido por los propios cirujanos.

##### *Soluciones posibles a las particularidades del entorno quirúrgico*

El grado de evidencia ya logrado en un área debería ser metódica y exhaustivamente investigado antes de diseñar cualquier ECPA, los obstáculos metodológicos publicados deben ser críticamente analizados y el rango de los resultados posibles, estimado de antemano.

Las preferencias de un cirujano por una técnica determinada deben ser recogidas y, en caso de que no se

pueda asegurar su imparcialidad, el diseño puede modificarse incluyendo grupos paralelos no aleatorizados, junto con los pacientes distribuidos aleatoriamente. Servirán de comparación en uno u otro extremo y reproducirán convincentemente la realidad de los que adopten o rechacen la técnica propuesta una vez publicados los resultados del ensayo.

La falta de fondos para la realización de ECPA en cirugía puede y debe paliarse con un cambio radical de mentalidad. Los equipos quirúrgicos deben abandonar la estéril competitividad para adoptar una fructífera colaboración, compartiendo la cultura y la infraestructura de la investigación clínica; así, se aumenta el número de casos reclutables y se vuelven, de paso, convincentes y rentables para las fuentes de financiación de ECPA.

En los ECPA con una o dos técnicas quirúrgicas se deben precisar meticulosamente los límites de la variación técnica permitida. Una descripción de la técnica estándar es muy útil, especificando las variaciones expresamente prohibidas.

La ignorancia en epidemiología clínica de los cirujanos, supuesta o real, es corregible mediante una formación continuada, que debe ser exigida por los futuros investigadores y propiciada desde las instituciones académicas y profesionales.

El período de aprendizaje debe tenerse en cuenta y evaluarse utilizando técnicas estadísticas apropiadas. El diseño de los ensayos que impliquen un período de aprendizaje requerirá una modificación para certificar que los cirujanos participantes han completado el período de aprendizaje de una técnica nueva, tal como se ha llevado a cabo en algunos ensayos recientes<sup>8</sup>. Un enfoque alternativo puede ser aleatorizar a los pacientes a cirujanos distintos, en lugar de a técnicas distintas. Un cirujano determinado practicaría en este diseño un solo tipo de intervención, su preferida, en la que es más eficaz y está mejor entrenado. El número de cirujanos para cada una de dos técnicas debe ser, en este tipo de diseños, forzosamente elevado para evitar convertir el ensayo en una competición técnica entre unos pocos defensores de técnicas contrapuestas.

La espinosa cuestión de la variabilidad de las técnicas entre cirujanos o centros debe limitarse al máximo empleando juiciosamente descripciones detalladas de la técnica con gráficos, fotografías e incluso vídeos, tanto para formar a los investigadores como para registrar las intervenciones individuales. En algunos ensayos es necesario que un equipo investigador realice intervenciones de muestra en cada uno de los centros participantes. Se deben establecer normas para el control de la calidad de la técnica quirúrgica que deben ser cumplimentadas por investigadores distintos del cirujano participante.

Aunque el cegado doble es difícil de conseguir en cirugía, los evaluadores de los resultados deben ser, sin excepción, externos a los equipos quirúrgicos que han realizado la intervención. En investigación clínica, la imparcialidad no puede darse por supuesta.

Cuando un ECPA se juzgue como la única opción de diseño viable para contestar una pregunta de investigación clínica, debe estar precedido de forma rutinaria por un estudio preliminar que delimita y define los criterios de cada procedimiento quirúrgico, establezca las medidas

de calidad exigibles y el método de registro, defina los resultados finales del análisis y determine cómo se tratará el problema del período de aprendizaje.

Durante un ECPA en cirugía, debe prestablecerse un sistema de análisis continuo independientemente de los resultados, con unas reglas de interrupción precisas si la evidencia en contra de una técnica se acumula rápidamente antes de alcanzar el tamaño predeterminado de la muestra para declararlas equivalentes.

La calidad de la técnica quirúrgica, especialmente en cirugía oncológica, debe ser evaluada por observadores externos, contrastándola con lo establecido en el estudio preliminar.

### Otras fuentes de evidencia

Los ECPA consumen mucho tiempo y recursos, y no están justificados para contestar preguntas sobre pequeñas modificaciones de tratamientos preexistentes. Es frecuente que la técnica quirúrgica progrese adoptando pequeños cambios, que individualmente no justificarían un ECPA, y que en cualquier caso no ofrecerían cambios estadísticamente significativos, pero que en conjunto causan una mejora sustancial en los resultados clínicos. Si se exigiera un ECPA para adoptar cada cambio, se impondría un enorme freno al avance de la cirugía. Los ECPA son sólo apropiados cuando se espera una diferencia clara entre los resultados de dos tratamientos suficientemente distintos.

Tradicionalmente, la cirugía ha basado buena parte de sus avances en el análisis de series retrospectivas o en la comparación con series históricas. Cualquiera de estos diseños es preferible al equívoco diseño de comparaciones coetáneas sin reparto aleatorio.

Por otra parte, los metaanálisis no deben restringirse a los ECPA, sino que habrían de considerar también otros tipos de evidencia de menor grado en ausencia de los primeros.

Por último, en las áreas donde los ECPA son imposibles, muy difíciles de realizar o claramente innecesarios, los diseños prospectivos no aleatorios con un buen control de los sesgos conocidos son una fuente de evidencia suficiente y deberían ser considerados así por las agen-

cias que financian la investigación clínica, así como por los editores y revisores de revistas científicas.

### Bibliografía

1. Solomon MJ, Laxamana A, Devore L, McLeod RS. Randomized controlled trials in surgery. *Surgery* 1994;115:707-12.
2. Johnson AG. Surgery as a placebo. *Lancet* 1994;344:1140-2.
3. Horton R. Surgical research or comic opera: questions, but few answers. *Lancet* 1996;347:984-5.
4. Majeed AW, Johnson AG. Evaluating new surgical procedures. Design of trials should depend on whether new skills are required. *BMJ* 1996;312:637.
5. Johnson AG, Dixon JM. Removing bias in surgical trials. *BMJ* 1997;314:916-7.
6. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomised trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ* 2002;324:1448-51.
7. Parikh D, Johnson M, Chagla L, Lowe D, McCulloch P. D2 gastrectomy: lessons from a prospective audit of the learning curve. *Br J Surg* 1996;83:1595-9.
8. Clarke D, Khonji NI, Mansel RE. Sentinel node biopsy in breast cancer: ALMANAC trial. *World J Surg* 2001;25:819-22.
9. Squirrell DM, Majeed AW, Troy G, Peacock JE, Nicholl JP, Johnson AG. A randomized, prospective, blinded comparison of postoperative pain, metabolic response, and perceived health after laparoscopic and small incision cholecystectomy. *Surgery* 1998;123:485-95.
10. Liang JT, Lai HS, Huang KC, Chang KJ, Shieh MJ, Jeng YM, et al. Comparison of medial-to-lateral versus traditional lateral-to-medial laparoscopic dissection sequences for resection of rectosigmoid cancers: randomized controlled clinical trial. *World J Surg* 2003;27:190-6.
11. Benson H, McCallie DP Jr. Angina pectoris and the placebo effect. *N Engl J Med* 1979;300:1424-9.
12. Torring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A, et al. Graves' hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine –a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2986-93.
13. Kapiteijn E, Kranenborg EK, Steup WH, Taat CW, Rutten HJ, Wiggers T, et al. Total mesorectal excision (TME) with or without preoperative radiotherapy in the treatment of primary rectal cancer. Prospective randomised trial with standard operative and histopathological techniques. Dutch ColoRectal Cancer Group. *Eur J Surg* 1999;165:410-20.
14. Bold RJ, Mansfield PF, Berger DH, Pollock RE, Singletary SE, Ames FC, et al. Prospective, randomized, double-blind study of prophylactic antibiotics in axillary lymph node dissection. *Am J Surg* 1998;176:239-43.
15. Dernedde M, Stadler M, Bardiau F, Boogaerts JG. Continuous epidural infusion of large concentration/small volume versus small concentration/large volume of levobupivacaine for postoperative analgesia. *Anesth Analg* 2003;96:796-801.