

Quesiti clinici

le risposte dall'evidence based medicine per la pratica clinica quotidiana

La lettura critica dell'articolo scientifico

Perché un dossier sulla lettura dell'articolo scientifico?	2
Un approccio difficile.....	2
Il mare magnum delle pubblicazioni	3
Che cos'è la lettura critica?	5
La definizione di lettura critica	5
I vari tipi di studio.....	5
La piramide delle prove.....	7
Qual è la struttura tipica di un articolo scientifico?	10
Titolo e autori	12
Abstract.....	12
Introduzione.....	12
Metodi	12
Risultati	15
Discussione	15
Limiti	15
Conclusioni.....	15
Conflitti d'interesse	16
Bibliografia.....	16
Quali sono i trabocchetti degli articoli scientifici?	18
La delicata questione degli esiti.....	18
La presentazione dei risultati	20
Le analisi a posteriori.....	21
Il bias di pubblicazione.....	22
Le frodi	22
Gli strumenti a disposizione per la lettura critica dell'articolo scientifico	24
CASP (Critical Appraisal Skills Programme).....	24
Il metodo READER (Relevance, Education, Applicability, Discrimination, overall Evaluation).....	24

Perché un dossier sulla lettura dell'articolo scientifico?

Punti chiave

- Un approccio difficile
- Il mare magnum delle pubblicazioni

In sintesi

La mancata conoscenza di quanto emerge di valido in letteratura scientifica porta inevitabilmente a una cura inadeguata e inappropriata del malato con danno sia per il malato stesso sia per il servizio sanitario nazionale a fronte di spese inutili. Occorre perciò acquisire la capacità di valutare criticamente il *mare magnum* della letteratura scientifica per capire su quali prove si possa fare affidamento e su quali no.

Gli ultimi decenni del secolo scorso e questi primi anni del Duemila sono stati segnati, nella medicina, dall'avvento e dal consolidamento della evidence based medicine che, pur con i suoi limiti e difetti, ha cambiato l'approccio al paziente e le abitudini quotidiane degli operatori sanitari, spingendo verso comportamenti basati sulle prove emerse nella letteratura scientifica e non solo o non tanto sull'esperienza che ciascuno accumula nel tempo. Parallelamente a questa esigenza di agire sulla base di dati di fatto nell'interesse del paziente, è andata via via aumentando l'importanza degli articoli scientifici e la difficoltà per gli operatori sanitari di saper discernere tra articoli di buona e di cattiva qualità. Sommersi da un bombardamento informativo e informatico sempre più continuo, bisogna avere un metodo sia per selezionare gli articoli rilevanti sia per valutare se un articolo è affidabile, quanto lo sia e quanto invece nasconda difetti o tare tali da renderne inattendibili e quindi inapplicabili nella pratica i risultati.

Questo dossier si focalizza sulla seconda parte di questa difficile attività, cioè sulla lettura critica dell'articolo scientifico una volta che questo è nelle nostre mani. Si tratta di un'attività irrinunciabile quanto la visita a un paziente o la sua assistenza: la mancata conoscenza di quanto emerge di valido in letteratura scientifica porta infatti inevitabilmente a una cura inadeguata e inappropriata del malato con danno sia per il malato stesso sia per il servizio sanitario nazionale a fronte di spese inutili. Il dossier prende in considerazione gli articoli di ricerca quantitativa, e in particolare gli studi sperimentali, anche se molte delle considerazioni fatte sono ugualmente applicabili alle ricerche qualitative.

Un approccio difficile

Di recente¹ su Science è uscito un divertente corsivo nel quale un ricercatore racconta la sua difficoltà nell'affrontare negli anni di università la lettura di un articolo scientifico, per cui suggerisce di familiarizzarsi con i "10 stadi" attraverso cui passare nella lettura di un articolo scientifico. Eccoli:

1. Ottimismo: in fin dei conti siamo stati abituati fin da piccoli a leggere parole e in fondo che cos'è un articolo scientifico se non parole?
2. Paura: sì, sono parole ma che cosa significano? E poi tutte queste sigle e acronimi? E pensare che sono solo al titolo!
3. Rammarico: avrei dovuto trovare più tempo per leggere questo articolo
4. Fare il minimo indispensabile: visto che c'è un abstract, versione breve scritta dagli autori stessi, basta che io guardi quello per farmi un'idea
5. Sconcerto: questo abstract dovrebbe spiegare il lavoro? Che cosa significano queste lunghe frasi? Che cosa gli acronimi?
6. Distrazione: invece di leggere l'articolo mi faccio distrarre da mille altri pensieri che mi portano a divagare, a pensare alla cena o alla partita di campionato
7. Realizzazione: realizzo che sono da un quarto d'ora sopra quell'articolo ma non sono andato oltre le prime righe
8. Determinazione: ok, devo mettermi d'impegno, l'ho già detto in fondo sono solo parole
9. Rabbia: come può una mente umana avere scritto queste frasi?
10. Ammirazione: invidia genuina per i miei amici e conoscenti che hanno scelto una carriera umanistica. E' più facile leggere gli articoli non scientifici? Certo che sì, lo faccio tutti i giorni.

Come si vede la sensazione di inadeguatezza alla lettura dell'articolo scientifico è comune e per noi italiani c'è un ulteriore ostacolo: la lingua. La conoscenza dell'inglese, come noto, non è ancora capillarmente diffusa tra tutti gli operatori sanitari, eppure tutti dovrebbero leggere gli articoli scientifici originali per potersi aggiornare. E quasi il 100% degli articoli rilevanti sono scritti in lingua inglese. Se questo è un ostacolo non deve però sembrare un muro invalicabile, tale da sconfortare o indurre alla resa. L'inglese scientifico è una lingua a se stante, con un po' di esercizio quotidiano si può divenirne padroni e poi oggi sono molti gli ausili che Internet ci offre per ottenere traduzioni di discreta qualità. Traduzioni che devono essere sempre prese con le molle, ma che comunque possono dare il senso di quanto si sta leggendo. L'invito a tutti è di leggere quanto più spesso possibile gli articoli scientifici in lingua inglese, anche se le proprie conoscenze della lingua sono limitate: vedrete che alla fine anche la lingua straniera sembrerà meno indigesta. Lo sforzo dovrete porlo nel valutare il contenuto non nell'apprezzare se la lingua usata sia buona o meno.

Infine tenete presente che purtroppo all'università quasi mai viene insegnata la lettura critica dell'articolo scientifico e quindi quasi tutti hanno dovuto inventarsi autodidatti (per esempio nella preparazione della tesi) e nel tempo si sono via via affinati nella loro capacità di lettura critica. Questa è l'occasione per mettere un pizzico di metodo in un campo che non viene coltivato ed è lasciato di solito seccare durante il corso degli studi.

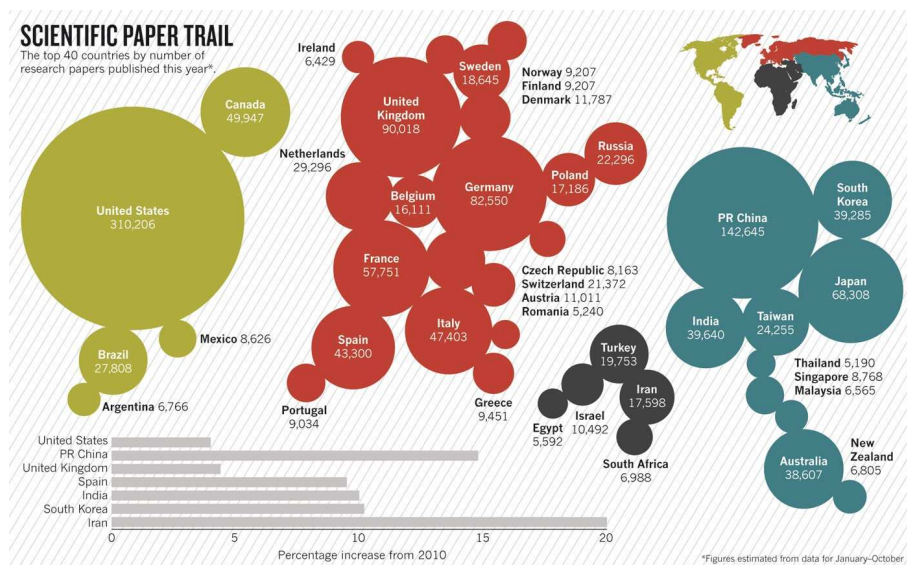
Il mare magnum delle pubblicazioni

Come anticipato, questo dossier non si occupa di come arrivare a trovare e selezionare gli articoli di letteratura scientifica da leggere, penso sia utile però fornire alcuni dati per farci capire di fronte a quale mare debba battere la nostra vela: nel 2006 sono stati pubblicati nel mondo 1.346.000 articoli scientifici² e si stima che ogni anno tale numero si incrementi. Ogni settimana vengono inseriti in Medline oltre 12.000 nuovi articoli di ambito medico, 300 dei quali sono trial controllati e randomizzati.³

Attualmente la banca dati di PubMed⁴ contiene oltre 25 milioni di citazioni bibliografiche (tra articoli e libri). Nel 2005 gli articoli registrati in PubMed erano 628.121, chi avesse voluto cimentarsi nella loro lettura al ritmo di due articoli al giorno avrebbe dovuto impiegare... circa nove secoli per leggerli tutti.⁵ Insomma, se Dante avesse iniziato appena nato (1265) a dilettersi con gli articoli medico-scientifici contenuti in PubMed avrebbe ancora di fronte un secolo e mezzo di amena lettura per raggiungere il traguardo! E dover poi riprendere con le centinaia di migliaia intanto pubblicate.

Il numero di nuovi articoli è davvero incredibile, ed è vero che vengono prodotti da ricercatori di tutto il mondo ma con una notevole differenza di produttività scientifica tra paesi sviluppati e altri paesi, come illustra questa infografica che mette in relazione il numero degli articoli scientifici prodotti con il paese di produzione.⁶

Figura 1. Primi 40 paesi per numero di articoli scientifici pubblicati all'anno



Il vero problema comunque è la qualità degli studi prodotti e pubblicati. Si calcola per esempio che meno del 15% di tutti gli articoli pubblicati su un dato argomento siano in qualche modo utili per la pratica clinica⁷ e che, nonostante sia in miglioramento, il punteggio medio di qualità per i trial clinici sia inferiore alla sufficienza.⁵

Bibliografia

1. Science;DOI: 10.1126/science.caredit.a1600012
2. Bjork B, Roos A, et al. Scientific journal publishing: yearly volume and open access availability. Information Research 2009;14:paper 391.
3. Glasziou P. Information overload: what's behind it? Med J Aust 2008;189:84-5.
4. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
5. Miser W. Finding truth from the medical literature: how to critically evaluate an article. Prim care Clin Office Pract 2006;839-62.
6. [Top 40 countries by the number of scientific papers published, marzo 2014](#).
7. Anonimo. How to read clinical journals: why to read them and how to start reading them critically. Can Med Assoc J 1981;124:555-58.

Che cos'è la lettura critica?

Punti chiave

- La definizione di lettura critica
- I vari tipi di studio
- La piramide delle prove

In sintesi

La lettura critica dell'articolo scientifico è "l'applicazione di regole oggettive a uno studio per valutarne la validità dei dati, la completezza, i metodi, le procedure, le conclusioni, il rispetto dei principi etici". Per praticarla come primo passo bisogna conoscere i vari tipi di studio e la piramide delle prove d'efficacia

Siamo sicuri che l'articolo che stiamo leggendo sia un buon articolo scientifico delle cui conclusioni ci possiamo fidare? Come fare per distinguere tra un articolo scientifico di non buona qualità e uno metodologicamente corretto? Quanto possiamo basare il nostro comportamento futuro rispetto a ciò che abbiamo letto?

La definizione di lettura critica

La risposta a queste domande viene dalla lettura critica dell'articolo scientifico, che può essere definita come "l'applicazione di regole oggettive a uno studio per valutarne la validità dei dati, la completezza, i metodi, le procedure, le conclusioni, il rispetto dei principi etici",¹ l'indipendenza dei contenuti.

La realtà è che ogni operatore sanitario deve essere in grado di applicare il proprio spirito critico, senza confondere anzitutto l'autorevolezza di una rivista con l'autorevolezza dell'articolo che si sta leggendo. Non è detto infatti che un articolo sia un buon articolo solo perché viene pubblicato su una delle più importanti riviste al mondo. Anche i lavori pubblicati sul *New England Journal of Medicine*, su *JAMA* o su *Lancet* possono in realtà avere difetti di vario genere. Forse in tal senso l'esempio più famoso è lo studio pubblicato da *Lancet* che metteva in relazione vaccini e autismo,² e che riportava dati falsi.³

La sfida, quindi, è di riuscire a distinguere il grano dal loglio usando un setaccio che sia adeguato a far passare soltanto gli studi che meritano di essere letti e fatti propri. Negli ultimi anni sono stati sviluppati diversi strumenti per aiutare gli operatori sanitari in questa operazione, sono tutti più o meno validi e alcuni verranno citati in queste pagine (vedi [Gli strumenti a disposizione per la lettura dell'articolo scientifico](#)), ciascuno dovrà poi adattarli alle proprie esigenze, il nostro obiettivo è di fornire un metodo che sia il più possibile logico e semplice, tale da poter essere acquisito in breve tempo e applicato nella pratica quotidiana senza troppo dispendio di tempo.

In particolare chi volesse approfondire il tema può fare riferimento a due corpose serie di articoli usciti nell'ultimo scorcio del secolo scorso e a cavallo del nuovo, ma ancora attualissimi su *JAMA*⁴⁻³⁹ e sul *British Medical Journal*⁴⁰⁻⁴⁹.

I vari tipi di studio

Prima di addentrarci nella lettura occorre avere presente qualche piccola nozione relativa ai tipi di studio che si possono condurre. Ogni disegno di studio è infatti adatto per una situazione diversa: ci si può per esempio porre l'obiettivo di capire se un trattamento in generale o un farmaco sia più o meno efficace di un altro, oppure se un certo comportamento aumenti il rischio di una data malattia, o ancora quanto è frequente un certo effetto avverso e così via. Ciascuno di questi obiettivi richiede il tipo di studio adeguato per poterlo dimostrare con una certa sicurezza (vedi [tabella 1](#)).^{41,50}

Tabella 1. Tipi di studio rispetto ai quesiti di ricerca⁵¹

Categoria clinica	Studio preferibile
Terapia: valutare l'efficacia e l'efficienza di un trattamento farmacologico o chirurgico o di altro tipo	Studio controllato e randomizzato in doppio cieco, controllato rispetto a placebo o ad altro intervento
Diagnosi e screening: misurare la qualità e la riproducibilità di un test diagnostico o valutare l'efficienza di un test di screening	Studio trasversale (confrontando il nuovo test con il <i>gold standard</i> di riferimento)
Cause: determinare se un agente è correlato allo sviluppo di una malattia o di un problema	Studio di coorte o studio caso-controllo, dipende da quanto è rara una data malattia; i case report possono pure fornire informazioni cruciali
Prognosi: determinare che cosa sia probabile che accada successivamente quando si fa una diagnosi precoce	Studio longitudinale di coorte

Studi controllati e randomizzati

In uno studio controllato e randomizzato (RCT, Randomized Controlled Trial) i partecipanti vengono assegnati in maniera casuale (randomizzazione) a un intervento (quello che si vuole studiare) o a un altro di confronto (può trattarsi di un placebo o di un altro farmaco o del trattamento standard). A priori vengono definiti gli esiti che si vogliono valutare (per esempio la mortalità o l'incidenza di un disturbo) e i partecipanti vengono seguiti in maniera prospettica per un periodo di tempo predefinito. In linea di massima in questo modo i due gruppi di pazienti sono identici a parte l'intervento cui quindi si può attribuire l'effetto osservato. Uno studio controllato e randomizzato può rispondere a domande del tipo:⁴¹

- questo trattamento è meglio del placebo o di un altro trattamento per questa condizione?
- un foglietto con le istruzioni scritte è meglio di una semplice raccomandazione verbale per informare il paziente sulle possibili opzioni di cura?

Dal punto di vista etico è oggi inammissibile ricorrere al controllo con placebo invece che con farmaci già disponibili ed efficaci per una determinata condizione. Il ricorso al placebo va limitato perciò ai soli casi in cui non sia disponibile alcun'altra terapia per la malattia in esame.

Revisioni sistematiche

A differenza degli studi controllati e randomizzati, che sono ricerche primarie, le revisioni sistematiche sono ricerche secondarie in quanto attingono da quanto già pubblicato in letteratura per riunire un numero maggiore di pazienti sottoposti all'intervento e poter così cumulare i dati, cosa che non sarebbe possibile in un singolo studio. La revisione viene detta sistematica quando viene condotta secondo un metodo predefinito (l'esempio tipico sono le revisioni della Cochrane Collaboration).⁵² Il problema delle revisioni sistematiche è l'eterogeneità degli studi che vengono identificati in letteratura, per cui solo a volte è possibile poi condurre una metanalisi che sommando e pesando i dati emersi nei vari studi possa dare una risposta solida al quesito che si poneva la revisione sistematica. Le revisioni sistematiche sono quindi retrospettive e soffrono del *publication bias* (vedi [Il bias di pubblicazione](#)), cioè del fatto che poiché vengono pubblicati più spesso i trial con risultati positivi vengono a mancare i dati negativi che dovrebbero essere recuperati in altro modo per essere assommati (per esempio chiedendo i lavori ai singoli ricercatori o facendo una ricerca nella banche dati in cui vengono registrati i trial).

Studi di coorte

In uno studio di coorte due o più gruppi di persone sono selezionati in base alla loro differente esposizione a un particolare agente (per esempio un vaccino, un farmaco, un fattore inquinante) e seguiti nel tempo (studio longitudinale) per vedere quante persone sviluppano la malattia (o un altro esito) nel tempo. Il follow up dura anni e di solito le persone alla partenza sono sane. La cosa più difficile in questo tipo di studio è escludere l'influenza dei fattori di confondimento che possono essere molteplici ed essere la vera causa delle eventuali differenze osservate. Uno studio di coorte può rispondere a domande del tipo:⁴¹

- può l'ipertensione arteriosa migliorare nel tempo senza terapia?
- che cosa accade dei bambini nati prematuri in termini di sviluppo psico-fisico a distanza di tempo?

Studi caso-controllo

In uno studio caso-controllo vengono identificati i soggetti con una data malattia o condizione e vengono confrontati con i controlli (soggetti il più possibile simili tranne che per la condizione in studio). Questo confronto è fatto in maniera retrospettiva o su dati già raccolti per altri motivi o esplorando abitudini e comportamenti del passato, per esempio tramite interviste, si valuta nel passato la diversa esposizione a possibili agenti causali della condizione. Sono studi che servono per lo più a indagare le cause di una malattia e non l'efficacia di trattamenti. In questo tipo di studi è frequente il cosiddetto *recall bias* cioè l'interpretazione soggettiva del partecipante su quanto accaduto nel passato e sul legame con determinati fattori. Uno studio caso-controllo può rispondere a domande del tipo:⁴¹

- far dormire il neonato in posizione prona aumenta il rischio di morte in culla?
- il vaccino contro la pertosse può causare danni cerebrali?
- somministrare benzodiazepine aumenta il rischio di cadute negli anziani?
- i campi elettromagnetici possono favorire la comparsa di una leucemia?

Studi trasversali

Sono indagini nelle quali un campione di soggetti viene intervistato o esaminato per avere risposte rispetto a un quesito. In questi studi è come se si scattasse un'istantanea in cui tutti i parametri vengono valutati allo stesso tempo. Uno studio trasversale può rispondere a domande del tipo:⁴¹

- qual è l'altezza normale per un bambino di 3 anni?
- quanti sono i pazienti con infezione chirurgica?
- che cosa pensano le infermiere riguardo all'elettroshock per la depressione?
- quali fattori si associano al carico di lavoro?
- è vero che metà dei casi di diabete non vengono diagnosticati?

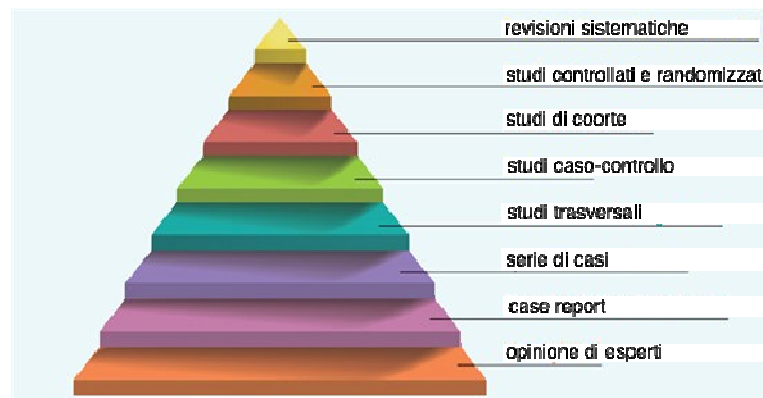
Case report

Un case report descrive la storia clinica di un singolo paziente che può avere rilevanza per la sua peculiarità. E' quindi una segnalazione aneddotica. Un articolo può raccogliere anche più case report e in tal caso si parla di serie di casi.

La piramide delle prove

Non tutti gli studi hanno il medesimo valore, non tutte le prove emerse nelle ricerche sono sullo stesso piano. Le prove cioè hanno una forza diversa a seconda del disegno di studio che è stato impiegato per ottenerle. Si parla di gerarchia delle prove o piramide delle prove di efficacia, dove le prove meno forti stanno ai gradini più bassi della piramide.

La scala gerarchica pone al primo posto (quindi prove più forti) le revisioni sistematiche con metanalisi, seguite dagli studi controllati e randomizzati con risultati definitivi, dagli studi controllati e randomizzati con risultati dubbi, dagli studi di coorte, dagli studi caso-controllo, dagli studi trasversali e dai case report. All'ultimo posto sta l'opinione dei cosiddetti esperti.¹⁴



Bibliografia

1. Last J. A dictionary of epidemiology, Oxford University press, New York, 2001.
2. Wakefield A, Murch S, et al. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non-specific colitis, and pervasive developmental disorder in children [retracted]. *Lancet* 1998;351:637-41.
3. Godlee F. Wakefield's article linking MMR vaccine and autism was fraudulent. *Brit Med J* 2011;342:bmj.c7452.
4. Oxman A, Sackett D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: I. How to get started](#) *JAMA* 1993;270:2093-5.
5. Guyatt G, Sackett D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature II. How to use an article about therapy or prevention A. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 1993;270:2598-601.
6. Guyatt G, Sackett D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: II. How to use an article about therapy or prevention: B. What were the results and will they help me care for my patients?](#) *JAMA* 1994;271:59-63.
7. Jaeschke R, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: III. How to use an article about a diagnostic test: A. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 1994;271:389-91.
8. Jaeschke R, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: III How to use an article about a diagnostic test: B. What are the results and will they help me in caring for my patients?](#) *JAMA* 1994;271:703-7.
9. Levine M, Walter S, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: IV. How to use an article about harm](#) *JAMA* 1994;271:1615-9.
10. Laupacis A, Wells G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: V. How to use an article about prognosis](#) *JAMA* 1994;272:234-7.
11. Oxman A, Cook D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: VI. How to use an overview](#) *JAMA* 1994;272:1367-71.
12. Scott W, Detsky A. [Users' Guides to the Medical Literature: VII. How to use a clinical decision analysis: A. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 1995;273:1292-5.
13. Scott W, Detsky A. [Users' Guides to the Medical Literature: VII. How to use a clinical decision analysis: B. What are the results and will they help me in caring for my patients?](#) *JAMA* 1995;273:1610-3.
14. Hayward R, Wilson M, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: VIII. How to use clinical practice guidelines: A. Are the recommendations valid?](#) *JAMA* 1995;274:570-4.
15. Wilson M, Hayward R, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: VIII. How to use clinical practice guidelines: B. What are the recommendations and will they help you in caring for your patients?](#) *JAMA* 1995;274:1630-2.
16. Guyatt G, Sackett D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: IX. A method for grading health care recommendations](#) *JAMA* 1995; 274:1800-4.
17. Naylor C, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: X. How to use an article reporting variations in the outcomes of health services](#) *JAMA* 1996;275:554-8.
18. Naylor C, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XI. How to use an article about a clinical utilization review](#) *JAMA* 1996; 275:1435-9.
19. Guyatt G, Naylor C, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XII. How to use articles about health-related quality of life](#) *JAMA* 1997;277:1232-7.
20. Drummond M, Scott W, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice: A. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 1997;277:1552-7.
21. O'Brien B, Heyland D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XIII. How to use an article on economic analysis of clinical practice: B. What are the results and will they help me in caring for my patients](#) *JAMA* 1997;277:1802-6.
22. Dans A, Dans L, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XIV. How to decide on the applicability of clinical trial results to your patient](#) *JAMA* 1998;279:545-9.
23. Scott W, Wilson M, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XV. How to use an article about disease probability for differential diagnosis](#) *JAMA* 1999;281:1214-9.
24. Guyatt G, Sinclair J, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XVI. How to use a treatment recommendation](#) *JAMA* 1999;281:1836-43.
25. Barratt A, Irwig L, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XVII. How to use guidelines and recommendations about screening](#) *JAMA* 1999;281:2029-34.
26. Randolph A, Haynes B, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XVIII. How to use an article evaluating the clinical impact of a computer-based clinical decision support system](#) *JAMA* 1999;282:67-74.
27. Bucher H, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results: A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points](#) *JAMA* 1999;282:771-8.
28. McAlister F, Laupacis A, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results: B. Guidelines for determining whether a drug is exerting \(more than\) a class effect](#) *JAMA* 1999;282:1371-7.
29. McAlister F, Straus S, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XX. Integrating research evidence with care of the individual patient](#) *JAMA* 2000;283:2829-36.
30. Hunt D, Jaeschke R, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XXI. Using electronic health information resources in evidence-based practice](#) *JAMA* 2000;283:1875-9.
31. McGinn T, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XXII. How to use articles about clinical decision rules](#) *JAMA* 2000;284:79-84.
32. Giacomini M, Cook D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XXIII. Qualitative research in health care: A. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 2000;284:357-62.
33. Giacomini M, Cook D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XXIII. Qualitative research in health care: B. What are the results and do they help me care for my patients?](#) *JAMA* 2000;284:478-82.
34. Scott W, Wilson M, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XXIV. How to use an article on the clinical manifestations of disease](#) *JAMA* 2000;284:869-75.
35. Guyatt G, Haynes B, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XXV. Evidence-based medicine: principles for applying the Users' Guides to patient care](#) *JAMA* 2000;284:1290-6.
36. Attia J, Ionnadis J, et al. [Users' Guide to the Medical Literature: How to use an article about genetic association: A. Background concepts](#) *JAMA* 2009;301:74-81.
37. Attia J, Ioannidis J, et al. [Users' Guide to the Medical Literature: How to use an article about genetic association: B. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 2009;301:191-7.

-
38. Attia J, Ioannidis J, et al. [Users' Guide to the Medical Literature: How to use an article about genetic association: C. What are the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 2009;301:304-8.](#)
 39. Fan E, Laupacis A, et al. [Users' Guide to the Medical Literature: How to use an article about quality improvement JAMA 2010;304:2279-87.](#)
 40. Greenhalgh T. How to read a paper: The Medline database. *Brit Med J* 1997;315:180
 41. Greenhalgh T. How to read a paper: getting your bearings (deciding what the paper is about). *Brit Med J* 1997;315:243
 42. Greenhalgh T. How to read a paper: Assessing the methodological quality of published papers. *Brit Med J* 1997;315:305.
 43. Greenhalgh T. How to read a paper: How to read a paper: Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. *Brit Med J* 1997;315:364.
 44. Greenhalgh T. How to read a paper: Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *Brit Med J* 1997;315:422.
 45. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that report drug trials. *Brit Med J* 1997;315:480.
 46. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that report diagnostic or screening tests. *Brit Med J* 1997;315:540
 47. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that tell you what things cost (economic analyses). *Brit Med J* 1997;315:596.
 48. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that summarise other papers (systematic reviews and meta-analyses). *Brit Med J* 1997;315:672.
 49. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that go beyond numbers (qualitative research). *Brit Med J* 1997;315:740.
 50. Young J, Solomon M. How to critical appraise an article. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2009;6:82-91.
 51. Miser W. Finding truth from the medical literature: how to critically evaluate an article. *Prim care Clin Office Pract* 2006:839-62.
 52. <http://www.cochranelibrary.com/cochrane-database-of-systematic-reviews/index.html>

Qual è la struttura tipica di un articolo scientifico?

Punti chiave

- Titolo e autori
- Abstract
- Introduzione
- Metodi
- Risultati
- Discussione
- Limiti
- Conclusioni
- Conflitti d'interesse
- Bibliografia

In sintesi

Ogni sezione di un articolo scientifico può fornire informazioni importanti per valutarne l'attendibilità e il valore specifico. Se l'abstract consente una lettura rapida non è però in grado di fornire informazioni sulla qualità dello studio che può essere analizzata solo con la lettura del testo completo. Occorre sapere inoltre valutare da sé i dati presentati nella sezione risultati per confrontare le proprie conclusioni con quelle degli autori. Anche parti a prima vista poco significative, perché poste in fondo all'articolo e scritte in piccolo come le clausole capestro nelle polizze assicurative, sono in realtà fondamentali, per esempio la lettura dei conflitti d'interesse degli autori.

Prima di affrontare un articolo scientifico è bene conoscerne la struttura di base. Ciò consente non solo di avere una linea logica di lettura, ma anche di orientarsi facilmente quando si vogliono vedere subito alcuni aspetti, relativi per esempio al disegno dello studio o ai suoi risultati.

Pur essendoci differenze possibili tra rivista e rivista e tra tipi di studio, la struttura di un articolo di ricerca originale può essere ricondotta all'acronimo anglosassone IMRAD (Introduction, Methods, Results, Discussion, sezioni che ricalcano le tappe del metodo scientifico, vedi [tabella 2](#)), ma in realtà questa è solo l'intelaiatura e sono anche altre le parti che giocano un ruolo di primo piano per la comprensione di un articolo scientifico e per la sua analisi critica:

- Titolo
- Autori
- Abstract
- Introduzione
- Metodi
- Risultati
- Limiti
- Discussione e conclusioni
- Conflitti d'interesse
- Bibliografia

Tabella 2. Le sezioni di un articolo scientifico come specchio del metodo scientifico¹

Sezione dell'articolo scientifico	Metodo scientifico
Introduzione	Porsi una domanda Condurre ricerche su quanto già si sa (<i>background</i>) Costruire un'ipotesi da sottoporre al metodo scientifico
Metodi	Come sottoporre l'ipotesi a test
Risultati	Raccolta dei dati e loro presentazione
Discussione e conclusioni	Analisi dei dati e conclusioni tratte

Ciascuna sezione dell'articolo fornisce informazioni importanti per una valutazione critica del lavoro che si sta leggendo (vedi [tabella 3](#)).

Tabella 3. Struttura e obiettivi di ogni sezione: che cosa considerare quando si legge¹

Sezione	Scopo	Rilevanza per la lettura critica
Titolo	Identifica l'oggetto dell'articolo	Fornisce informazioni sulla rilevanza dell'articolo rispetto ai propri interessi, se non è chiaro bisogna leggere l'abstract
Autori	Identifica chi ha fatto il lavoro e dove	Chi ha fatto il lavoro non è necessariamente un dato rilevante, ma è importante sapere se l'autore ha conflitti d'interesse
Abstract	Sintetizza l'articolo fornendo i punti chiave	Consente di determinare la rilevanza e di identificare rapidamente i dati importanti. Non permette però una valutazione critica che può aversi solo leggendo tutto il lavoro
Introduzione	Indica il <i>background</i> sul quale si inserisce il lavoro, identifica i punti ancora oscuri o dubbi sull'argomento giustifica perché la ricerca presentata sia rilevante e pone l'ipotesi da vagliare nello studio	Contribuisce alla credibilità del lavoro fornendo una base di ciò che è già noto, chiarendo la necessità di condurre questa nuova ricerca
Metodi	Descrive il disegno dello studio e i metodi usati nella ricerca sulla popolazione studiata	E' una sezione molto importante per una valutazione critica. La lettura dei metodi consente di capire se il lavoro è stato ben condotto e se ci sono <i>bias</i> (cioè errori metodologici) che possono avere influenzato i risultati. Consente anche di valutare gli esiti che sono stati considerati dagli autori
Risultati	Riporta i risultati che sono stati ottenuti. I risultati possono essere quantitativi (numeri) o qualitativi (osservazioni descrittive) a seconda del disegno dello studio e dei dati raccolti	E' una sezione molto importante per una valutazione critica. I risultati vanno compresi per capire anzitutto se rispondono alla domanda iniziale per cui è stata condotta la ricerca e se sono illustrati in maniera attendibile e sono quindi affidabili. I risultati sono dati in base ai quali ciascuno può trarre le proprie conclusioni
Discussione	Fornisce l'interpretazione degli autori della ricerca, inserendola nell'ambito di quanto già noto, sottolineando la rilevanza dei risultati.	Aiuta a comprendere i risultati ma è una lettura soggettiva da parte degli autori. L'ideale è prima trarre le proprie conclusioni leggendo i risultati e poi confrontarle con quelle degli autori per vedere se collimano
Limiti	Non sempre è presente, a volte è contenuta nella discussione, aiuta a capire quali sono i difetti dello studio	Se presente è un'indicazione di serietà degli autori (a volte è obbligatoriamente richiesta dalla rivista), i quali riconoscono i limiti della propria ricerca, aiutando così il lettore nell'interpretazione dei dati
Conclusioni	A volte inserite nella sezione Discussione, forniscono il messaggio chiave che gli autori vogliono dare al lettore	E' un'interpretazione soggettiva dei dati, quindi aiuta a cogliere il senso del lavoro secondo gli autori, ma va sottoposta al vaglio critico del lettore
Conflitti d'interesse	Indica se i singoli autori hanno o meno conflitti d'interesse e di che tipo sono	E' la sezione scritta più in piccolo dell'articolo ma ha un'importanza capitale: la presenza di conflitti d'interesse può infatti portare a conclusioni inaffidabili dello studio, in particolare su farmaci e presidi
Bibliografia	Fornisce le basi in letteratura scientifica delle affermazioni fatte nell'articolo	Consente di poter a propria volta leggere gli articoli indicati e di vagliare il livello delle citazioni e il loro aggiornamento

Di principio è poco produttivo leggere un articolo scientifico dall'inizio alla fine.² E' bene svolgere prima una lettura nodale, che colga rapidamente i punti chiave che possono indicare se quell'articolo è di interesse o

meno per la propria attività clinica e solo successivamente si passa a una lettura più approfondita, in caso contrario si scarta l'articolo senza perdere tempo nella lettura.

Titolo e autori

Come per un film o un libro, il titolo può attrarre o meno il lettore. Trattandosi di argomenti tecnici il titolo dovrebbe essere fattuale, sintetizzando il contenuto e fornendo le informazioni per capire di quale condizione si sta parlando e quale tipo di intervento è stato valutato. Se il titolo è sufficientemente descrittivo può consentire, insieme alla lettura dell'abstract, di comprendere nell'arco di uno o due minuti se vale la pena di proseguire nella lettura.

Se si è esperti del campo cui fa riferimento l'articolo, probabilmente si conoscerà anche l'affidabilità degli autori (ulteriore elemento che può pesare nella scelta di continuare nella lettura ma che non deve trarre in inganno, non è detto infatti che autori noti o di istituzioni prestigiose pubblichino sempre lavori di qualità o interessanti). Più importante invece è guardare alla fine dell'articolo quali sono i loro conflitti d'interesse (vedi [Conflitti d'interesse](#)).

Abstract

L'abstract è una sintesi dell'articolo scritta dagli autori stessi, dovrebbe perciò contenere tutti i dati salienti dello studio. E' la guida per capire se l'articolo è di nostro interesse e vale quindi la pena di essere letto. Inoltre l'abstract è spesso l'unico elemento disponibile online essendo il full text spesso a pagamento (tranne che per le riviste *open access*³).

In molti casi, anche se questa regola non è sempre rispettata, l'abstract non è una semplice sintesi ma è strutturato in sottosezioni (richiamando quelle dell'articolo) rendendo così più facile e rapida la lettura.⁴

Di solito c'è una prima sezione di *Background*/Introduzione nella quale si possono leggere le premesse che hanno portato allo studio, seguita da una sezione *Metodi* in cui vengono sintetizzate le modalità di conduzione dello studio e le basi statistiche della ricerca, quindi una sezione *Risultati* con i numeri salienti che rispondono all'ipotesi presentata nel *Background*/Introduzione, e una sezione *Conclusioni* in cui gli autori dovrebbero fornire la risposta dello studio alla domanda posta all'inizio. Poiché la lunghezza massima di un abstract è predefinita in numero di parole concesse, va da sé che gli autori dell'articolo inseriscano in questa sintesi i dati che ritengono più importanti del lavoro. Ciò dà spazio a una soggettività nella scelta dei dati forniti (per esempio indicare un rischio relativo o un rischio assoluto oppure inserire solo i dati di efficacia non mettendo quelli di sicurezza e così via). Per tutti questi motivi l'abstract è una delle chiavi per accedere al lavoro e decidere se procedere nella lettura, di per sé però non può essere sufficiente per farsi una convinzione sulla buona qualità del lavoro e sulle conclusioni che vengono riportate dagli autori.

Introduzione

L'introduzione dovrebbe fornire il rationale che ha portato all'idea di condurre lo studio. Da una parte in questa sezione si trova un quadro generale della ricerca nell'ambito specifico in modo da potersi fare un'idea di quale sia la rilevanza del nuovo studio rispetto alle conoscenze già acquisite. Se lo studio non fa altro che confermare conoscenze già emerse in altre ricerche, non apporta cioè novità, è inutile, a meno che tali conferme consolidino prove di efficacia o sicurezza che richiedevano di essere ulteriormente supportate. La citazione di voci bibliografiche precedenti è il modo per poter valutare se quanto viene affermato dagli autori corrisponda o no al vero.

Nell'introduzione dovrebbero essere anche messi in rilievo quali sono gli aspetti delle conoscenze acquisite che lasciano ancora spazio a dubbi e domande e su queste dovrebbe concentrarsi lo studio. Qui gli autori devono definire l'ipotesi che vogliono valutare nello studio e porre la o le domande cui vorrebbero dare risposta. Compito del lettore sarà alla fine vedere se è stata data o meno risposta a queste domande.

Metodi

E' la sezione più ostica, la cui lettura è davvero impegnativa e richiede almeno le basi di una conoscenza statistica, ma anche qui non spaventatevi. Non è infatti necessario comprendere tutto quanto è scritto, ma

almeno comprendere quale sia il disegno dello studio (vedi [I vari tipi di studio](#)) e se il tipo di disegno sia adeguato per rispondere al quesito che si sono posti gli autori nell'introduzione. Il passo successivo è capire:

- come è stata fatta la ricerca, per esempio su quanti pazienti è stata condotta (il numero è rilevante ma va parametrato alla condizione indagata, uno studio su 30 pazienti con una malattia rara è uno studio di grosse dimensioni per la casistica, uno studio su 30 pazienti con diabete è uno studio piccolissimo),
- come sono stati arruolati i partecipanti (e qui è fondamentale controllare che ci sia stata una randomizzazione, cioè una assegnazione al trattamento o al placebo o all'altro farmaco fatta in maniera casuale)
- quali sono stati i criteri di scelta dei partecipanti (loro caratteristiche, per esempio rispetto alla popolazione generale)
- quali sono stati i criteri di esclusione (per esempio l'esclusione di soggetti anziani in un trial che riguarda un farmaco che nella pratica verrà usato soprattutto nella terza età)
- se sia o no stata applicata la cecità (vedi box 1 [Gli studi in cieco](#))
- quali strumenti statistici sono stati usati per valutare i dati una volta raccolti (vedi box 2 [I termini della statistica per tutti](#))
- quali sono i fattori di confondimento che sono stati considerati e rispetto ai quali i dati sono stati corretti o aggiustati.⁵⁻⁶

Box 1. Gli studi in cieco

In uno studio sperimentale è bene (ma non sempre possibile) che né il paziente né chi eroga il trattamento conoscano quale sia il trattamento. Questo disegno è tipico degli studi sui farmaci (è facile avere una compressa o una fiala placebo) ma difficile da attuare quando si studiano interventi assistenziali. Il fatto che il medico e il paziente non sappiano se nella compressa è contenuto o meno il principio attivo si chiama cecità e previene possibili *bias* coscienti o inconsci o attese da parte del malato o degli operatori sanitari che possano influenzare i risultati finali dello studio.⁷

Gli studi possono essere condotti in:

- singolo cieco (solo il malato è ignaro del trattamento che sta prendendo)
- doppio cieco (sono ignari del trattamento sia il malato sia l'operatore sanitario)
- triplo cieco (sono ignari del trattamento sia il malato sia l'operatore sanitario sia chi analizza i dati raccolti o gli esiti)

Uno studio condotto senza cecità raggiunge conclusioni di forza più debole rispetto a uno studio in doppio o triplo cieco.

Nella sezione Metodi si possono trovare gli errori di metodo che rendono poi del tutto inattendibili i risultati riportati. Di norma le più importanti riviste scientifiche sottopongono a referaggio multiplo i lavori sottoposti per la pubblicazione e una delle attività più impegnative per i referee è proprio la valutazione della sezione metodi per garantire che il disegno dello studio e la sua applicazione rispondano ai criteri della buona ricerca clinica. Ma bisogna sempre ricordare che anche i *referee* possono sbagliare o essere influenzabili.⁸

Box 2. I termini della statistica per tutti

Per interpretare i dati di uno studio clinico bisogna conoscere almeno le basi della statistica. Quanto più si è ferrati in quest'ambito e quanto più sarà facile valutare se lo studio in questione è attendibile o meno. Anche chi però mastica poco di statistica può farsi una propria idea di una ricerca clinica semplicemente guardando in che modo vengono espressi o presentati i risultati. Quanto qui riportato si riferisce in particolare modo agli studi controllati e randomizzati che sono i più importanti per quanto riguarda le ricerche originali centrate sui farmaci o sulle pratiche di assistenza.

Di seguito viene fornito un breve glossario per i termini che più spesso ricorrono negli articoli scientifici e che si devono conoscere.⁹

Significatività

L'espressione "statisticamente significativo" indica una bassa probabilità che la differenza osservata nello studio tra i due gruppi (per esempio trattati e non) sia dovuta al caso. Fornisce quindi indicazioni su quanto sia alta la probabilità che l'effetto osservato (per esempio l'efficacia di un farmaco nel ridurre la mortalità) sia dovuto all'intervento preso in esame. La significatività viene espressa attraverso la P. È importante ricordare che non sempre a una significatività statistica corrisponde una significatività clinica, cioè una rilevanza per il malato.

P (valore di P)

La P è il livello di significatività che viene definito a priori dai ricercatori, di solito $p < 0,05$. Si parte dall'ipotesi che non ci siano differenze tra i gruppi (ipotesi nulla): la P esprime la probabilità di errore nel rifiutare l'ipotesi nulla, cioè nel dire che le differenze che osservo non siano dovute al caso, e quindi siano

dovute proprio all'intervento che si sta valutando. Quando la probabilità di errore è bassa, cioè inferiore al 5% ($p < 0,05$) significa che la differenza osservata è statisticamente significativa.

Limiti (o intervallo) di confidenza

Hanno lo stesso significato della P, ci dicono cioè se il risultato osservato è statisticamente significativo ma aggiungono ulteriori informazioni. Consentono infatti di capire quanto sia la potenza dello studio: quanto più l'intervallo di confidenza è stretto e tanto più potente è lo studio e quindi affidabili i suoi risultati. Anche qui viene definita una soglia, di solito il 95%, si parla cioè di limiti di confidenza al 95%. Un dato si considera significativo quando i limiti cadono dalla stessa parte rispetto al valore di indifferenza e al riguardo l'esempio può chiarire un concetto a prima vista difficile.

Poniamo che il trattamento A dimostri di ridurre del 20% il rischio di riospedalizzazioni rispetto al trattamento standard (quindi rischio relativo: 0,80). Se si ha la stessa proporzione di riospedalizzazioni (vedi [Rischio relativo](#)) il rischio relativo sarà 1,00, cioè il trattamento non aumenta né riduce il rischio di riospedalizzazione. Se invece lo riduce del 20% si avrà un rischio relativo di 0,80. Ora lo stesso rischio relativo di 0,80 può avere o meno una significatività statistica:

- rischio relativo 0,80, limiti di confidenza al 95% da 0,70 a 0,95: il dato è statisticamente significativo perché i limiti stanno dalla stessa parte, in questo caso sotto l'unità perché il rischio si riduce
- rischio relativo 0,80, limiti di confidenza al 95% da 0,70 a 1,15 – il dato non è statisticamente significativo perché i limiti passano attraverso il valore di indifferenza di 1.

Rischio relativo

Il rischio relativo è un rapporto tra il rischio di un dato evento nel gruppo di studio rispetto al gruppo di controllo. Essendo un rapporto, qualora risulti pari a 1 significa che il rischio è analogo nei due gruppi, se è inferiore all'unità significa che il rischio si riduce nei soggetti trattati (per esempio rischio relativo 0,70, riduzione del 30% del rischio), se è superiore all'unità che il rischio aumenta nei soggetti trattati (per esempio rischio relativo 1,30, aumento del 30% del rischio).

Rischio assoluto

Il rischio assoluto indica la probabilità che l'evento studiato (per esempio la morte o la comparsa di un infarto del miocardio) si verifichi in un soggetto nel gruppo di studio in un periodo di tempo specificato (follow-up). Per esempio rischio assoluto 2,3% di avere un ictus nel corso di un anno per i soggetti oltre gli 80 anni d'età.

Numero di casi da trattare

E' meglio noto con l'acronimo NNT (Number Needed to Treat). E' la misura dell'efficacia di un trattamento e dovrebbe essere il parametro più usato per comunicare il risultato di un trial, indica infatti quanti pazienti dovrebbero essere trattati per ottenere il beneficio osservato (per esempio salvare la vita di un paziente o ridurre il numero dei ricoveri). Quanto più piccolo è l'NNT e tanto più efficace il trattamento: un NNT di 1 indica che ogni paziente trattato trarrebbe beneficio dall'intervento, un NNT di 100 invece che occorre trattare 100 pazienti per ottenere in uno il beneficio osservato.

Hazard ratio

E' un rapporto di rischi come il Rischio relativo ed è usato nelle analisi di sopravvivenza. Per quanto riguarda questo dossier, nella lettura critica di un articolo scientifico lo si può considerare come concetto in maniera analoga al Rischio relativo. E' spesso usato nelle metanalisi.

Odds ratio

E' un rapporto di rischi particolare che, in caso di eventi rari, fornisce dati sovrapponibili al Rischio relativo. E' spesso usato negli studi caso-controllo.

Analisi secondo l'intenzione al trattamento

L'analisi secondo il principio dell'intenzione al trattamento è quella più affidabile, significa che i ricercatori presentano i dati raccolti su tutti i pazienti che sono stati arruolati indipendentemente dal fatto se abbiano concluso o meno lo studio (potrebbero averlo lasciato per la comparsa di un effetto avverso del trattamento o per morte) o siano stati esposti al trattamento secondo quanto previsto dal protocollo. E' il dato che più si avvicina alla realtà clinica quotidiana, nella quale i pazienti non è detto che seguano la terapia o le indicazioni prescritte, oppure la abbandonano per la comparsa di effetti collaterali o perché il trattamento è faticoso (per esempio frequentare tutti i giorni una seduta di counseling di un'ora per ridurre gli effetti della depressione). Se non si contassero i pazienti che abbandonano lo studio il farmaco in esame risulterebbe più efficace in quanto realtà sia, perché un abbandono equivale a una non efficacia o a una non praticabilità o tollerabilità del trattamento.

Bias

I *bias* sono errori sistematici presenti in uno studio tali da influenzarne i risultati finali. Tra i *bias* più comuni si segnalano:

- bias di identificazione (*detection bias*), dovuto a differenze sistematiche nella valutazione degli esiti fra i due gruppi
- bias di selezione (*selection bias*), si ha quando il campione dello studio non è stato assemblato correttamente per cui i due gruppi di pazienti non sono confrontabili tra loro

-
- bias di pubblicazione (*publication bias*), nasce dal fatto che vengano pubblicati solo i lavori con esito positivo mentre non si ha traccia di quelli con esito negativo, è un *bias* fondamentale per le revisioni sistematiche

Chi volesse approfondire questa parte relativa alle basi di statistica necessarie per una valutazione critica di un articolo scientifico può leggere i due articoli di Trisha Greenhalgh dal titolo quanto mai esplicativo: “Statistics for the non-statistician”.⁵⁻⁶

Risultati

In questa sezione i ricercatori riportano i dati emersi nella loro ricerca.¹⁰ Anche qui c'è una certa arbitrarietà in quanto altri dati sono stati ottenuti ma non vengono volutamente riportati. I dati di solito vengono forniti in forma numerica (con le indicazioni rispetto alla significatività statistica, vedi box [I termini della statistica per tutti](#)), tabellare o grafica, a seconda degli spazi e delle necessità. E' sempre bene controllare che ci sia coerenza tra i dati numerici e quelli elaborati in tabelle e grafici. In questa sezione non dovrebbero invece trovare posto le considerazioni soggettive dei ricercatori sui dati ottenuti. Bisogna sempre controllare che gli esiti riportati siano quelli indicati all'inizio del lavoro e che il peso dato ai vari risultati sia adeguato e non sbilanciato per sottolinearne alcuni. Bisogna valutare se realmente il dato fornito ha una significatività statistica (vedi box [I termini della statistica per tutti](#)) o clinica e se i dati ottenuti sono coerenti e attendibili. Occorre anche vedere se tutti i pazienti arruolati sono stati seguiti nel tempo e inseriti nell'analisi finale (analisi secondo l'intenzione al trattamento) o se per comodità o interesse sono stati esclusi dall'analisi i pazienti che hanno abbandonato (analisi per protocollo).

Discussione

Questa sezione è la più soggettiva nell'articolo, nel senso che i ricercatori spiegano i risultati della ricerca e li interpretano secondo il loro punto di vista. Prima di procedere alla lettura di questa sezione è quindi utile essersi fatti una propria idea dopo aver letto i risultati per confrontare se quanto affermato dai ricercatori coincide con quanto si era compreso dalla lettura del testo precedente. Qualora ci siano discrepanze (per esempio l'affermazione dei ricercatori che c'è una differenza tra i due gruppi, senza sottolineare che tale differenza non raggiunge la significatività statistica) deve indurre a una rilettura e a un atteggiamento critico rispetto a quanto riportato nella discussione. Anche qui, come nell'introduzione, si fa riferimento a studi di altri, sia per inquadrare meglio i propri risultati sia per chiarire quale sia l'elemento di novità rispetto a quanto già noto in letteratura. Bisogna diffidare delle conclusioni in cui vengono ripetuti pari pari i dati della sezione risultati o i concetti già espressi nell'introduzione. Ed è comunque d'obbligo farsi una propria idea, unendo quanto sostengono i ricercatori con quanto emerge dai dati dello studio.

Limiti

Molte riviste hanno una sezione dedicata ai limiti dello studio, in altre invece i limiti vengono inseriti, qualora gli autori vogliano, nel corso della Discussione. La presenza di una sezione Limiti obbliga i ricercatori a individuare i punti deboli del proprio lavoro (per esempio il numero dei partecipanti, la mancanza di cecità, la non randomizzazione, la differenza tra i gruppi per alcune caratteristiche, la scarsa rappresentatività di alcune tipologie di pazienti e così via). Oltre a essere utile agli autori per considerare in studi futuri questi limiti e mendarli, l'esplicitazione dei limiti è utile anche al lettore il quale può non avere colto questi elementi che ovviamente tendono a ridurre la affidabilità dei dati presentati.

Conclusioni

In questa sezione, di solito stringata, gli autori derivano le conclusioni di tutto quanto esposto in precedenza. L'obiettivo è di sottolineare quali sono i dati più rilevanti e nuovi e di fornire una ricaduta pratica di quanto studiato. Anche questa sezione quindi ha una forte impronta personale ed è spesso il motivo che genera lettere critiche al direttore che contestano quanto affermato dagli autori nella conclusione sulla base dell'analisi dei dati presentati. Nelle conclusioni si possono anche trovare (se già non sono state inserite al termine della Discussione) le possibili linee future di ricerca nello specifico ambito.

Conflitti d'interesse

Al termine dell'articolo, oltre ai ringraziamenti, è obbligo (anche se non tutte le riviste scientifiche lo fanno)¹¹ inserire i conflitti d'interesse degli autori¹² e da dove sono stati ottenuti i fondi per condurre la ricerca. L'origine dei fondi è essenziale perché in letteratura scientifica sono ormai molteplici gli studi e le revisioni che mostrano come ricerche realizzate con i fondi delle aziende farmaceutiche o di dispositivi medici portino più spesso alla pubblicazione di risultati positivi sul farmaco o sul dispositivo sottoposto all'indagine.¹³⁻¹⁹

Sono diversi i motivi che spiegano a tale risultato (vedi box 3 [Come gli studi sponsorizzati possono ottenere più spesso risultati positivi](#)), ma tra gli altri vanno presi in considerazione:

- il *bias* di pubblicazione, per cui è più facile che uno studio sponsorizzato arrivi alla pubblicazione solo se ottiene un risultato positivo
- il tipo di esito che viene valutato (per esempio un esito surrogato, vedi [Gli esiti surrogati](#))
- il disegno dello studio
- il tipo di analisi statistica, se condotta a priori o a posteriori e così via.

Box 3. Come gli studi sponsorizzati possono ottenere più spesso risultati positivi²⁰

- Ci si pone la giusta domanda rispetto ai propri interessi
- Si anticipano i risultati a congressi o in conferenze stampa prima della pubblicazione dello studio, ma in tal caso i risultati sono controllabili dai colleghi
- Non si pubblicano i risultati negativi (*bias* di pubblicazione)
- Si pubblicano gli stessi risultati in forma diversa in varie riviste
- Si usa il meccanismo delle anteprime degli articoli per influenzare l'agenda dei giornalisti (gli editori forniscono cioè ai giornalisti i lavori prima che questi siano pubblicati)
- Si ricorre al *fast track*, cioè alle corsie preferenziali per la pubblicazione rapida di articoli sulle riviste, pubblicazione che è sottoposta a criteri meno rigidi di referaggio per i tempi stretti rispetto a quelli tradizionali
- Si ricorre a sotterfugi statistici leciti, ma che bisogna essere in grado di svelare, in particolare per gli studi sui farmaci:
 - si usa come confronto un farmaco noto per essere inferiore a quello che si sta valutando
 - si usa come confronto un farmaco dato a un dosaggio troppo basso in modo da far emergere l'efficacia del farmaco in esame
 - si usa come confronto un farmaco dato a un dosaggio troppo alto in modo da far emergere la sicurezza del farmaco in esame
 - si conduce lo studio su un numero troppo piccolo di pazienti per far emergere differenze con il farmaco di confronto già affermato
 - si fa uno studio multicentrico, ma si pubblicano solo i dati dei centri in cui si sono avuti risultati positivi
 - si conduce una analisi a posteriori (vedi [Le analisi a posteriori](#))
 - si presentano i risultati in modo che siano più convincenti (vedi [La presentazione dei risultati](#))
 - si usano *end point* (esiti) multipli (vedi [Gli esiti multipli o compositi](#))
 - si usano *end point* (esiti) surrogati (vedi [Gli esiti surrogati](#))
 - si cambiano gli esiti valutati rispetto a quelli che erano stati indicati nel disegno iniziale dello studio (vedi [Gli esiti cambiati in corso d'opera](#))

Oltre ai fondi, ogni ricercatore indica i propri conflitti d'interesse personali sulla base dei quali il lettore potrà valutare quanto ritiene che possano avere influenzato il risultato della ricerca. Si va dalla dichiarazione di essere dipendente di un'azienda farmaceutica o di avere azioni dell'azienda stessa, alla dichiarazione di consulenze o *benefit* ricevuti dall'azienda farmaceutica e così via. Ora le più grandi riviste mediche internazionali adottano un *format* comune per la dichiarazione dei conflitti d'interesse, che di solito viene reso disponibile in esteso nel sito della rivista per ogni singolo autore.²¹⁻²²

Bibliografia

E' l'ultima sezione di un articolo scientifico e di solito non viene presa in considerazione. Detto ovviamente che non è di alcuna utilità leggerla pedissequamente, è invece di notevole aiuto per individuare quali siano le pezze d'appoggio che i ricercatori indicano per le proprie affermazioni. In un articolo scientifico ogni affermazione che non sia sui dati rilevati nello studio specifico dovrebbe essere sostenuta da un riferimento bibliografico in modo che il lettore possa approfondire l'argomento e controllare se quanto affermato risponde al vero. Anche in questo caso è importante comprendere la rilevanza degli articoli riportati in

letteratura: quanto più sono pubblicati su riviste di secondaria importanza e tanto più è probabile che si tratti di lavori di scarso peso. In egual modo è bene dubitare quando nella bibliografia gli autori si autocitano numerose volte in maniera referenziale, significa che altri ricercatori non hanno condotto indagini al riguardo e che si tratta probabilmente di un'isola di ricerca fine a se stessa coltivata più per l'interesse del ricercatore che per il bene del malato. La bibliografia dà anche idea della qualità editoriale della rivista su cui è pubblicato l'articolo, la presenza di errori, inesattezze, disomogeneità induce a pensare che il lavoro di *editing* e referaggio non sia stato condotto con cura e precisione.

Bibliografia

1. Southern Cross University. [How to read a scientific paper](#). Dec 2013.
2. Art of reading a journal article: methodically and effectively. *J Oral Maxillofac Pathol* 2013;17:65-70.
3. PLOS editors. Prescription for a healthy journal. *PLOS Med* 2004;DOI:10.1371/journal.pmed.0010022
4. International Committee of Medical Journal Editors. Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: Writing and editing for biomedical publication. [Last accessed on 2011 Oct 10]. Available from: http://www.icmje.org/urm_main.html
5. Greenhalgh T. How to read a paper: How to read a paper: Statistics for the non-statistician. I: Different types of data need different statistical tests. *Brit Med J* 1997;315:364.
6. Greenhalgh T. How to read a paper: Statistics for the non-statistician. II: "Significant" relations and their pitfalls. *Brit Med J* 1997;315:422.
7. Riegelman R. *Studying a study and testing a test: how to read the medical evidence*. Lippincott Williams and Wilkins, Filadelfia, 2005.
8. Gwendolyn B. Testing for the presence of positive-outcome bias in peer review: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med* 2010;170:1934-9
9. *Clinical Evidence Edizione Italiana*, n. 6, Zadig editore, Milano, 2008
10. Guyatt G, Sackett D, et al. [Users' Guides to the Medical Literature II. How to use an article about therapy or prevention A. Are the results of the study valid?](#) *JAMA* 1993;270:2598-601.
11. Blum J, Freeman K, et al. Requirements and definitions in conflict of interest policies of medical journals. *JAMA* 2009;302:2230-4.
12. Davidoff F, DeAngelis C, et al. Sponsorship, authorship and accountability. *Lancet* 2001;358:854-6.
13. Stelfox H, Chua G, et al. Conflict of interest in the debate over calcium-channel antagonists. *N Engl J Med* 1998;101-5.
14. Barnes D, Bero L. Why review articles on the health effects of passive smoking reach different conclusions. *JAMA* 1998;279:1566-70.
15. Friedberg M, Saffran B, et al. Evaluation of conflict of interest in economic analyses of new drugs used in oncology. *JAMA* 1999;282:1453-7.
16. Kjaergard L, Als-Nielsen B. Association between competing interests and author's conclusions: epidemiology study of randomised clinical trials published in the BMJ. *Brit Med J* 2002;325:249-52.
17. Lexchin J, Bero L. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *Brit Med J* 2003;326:1167-70.
18. Roper N, Zang N. Industry collaboration and randomized clinical trial design and outcomes. *JAMA Intern Med* 2014;174:1695-6.
19. Lund A, Sismondo S, et al. Industry sponsorship and research outcome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012 Dec 12;12:MR000033.DOI:10.1002/14651858.MR000033.pub2.
20. Marco Bobbio, *Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza*, Einaudi, Torino, 2004.
21. Drazen J, de Leeuw P, et al. Toward more uniform conflict disclosures: the updated ICMJE conflict of interest reporting form. *N Engl J Med* 2010;363:188-9.
22. International Committee of Medical Journal Editors. [ICMJE Form for disclosure of potential conflict of interest](#). Luglio 2010.

Quali sono i trabocchetti degli articoli scientifici?

Punti chiave

- Gli esiti multipli e surrogati
- La presentazione dei risultati
- Le analisi a posteriori
- Il bias di pubblicazione
- Le frodi scientifiche

In sintesi

Nella lettura di un articolo scientifico occorre un po' di malizia, occorre conoscere quali sono i possibili trabocchetti e come si possa evitarli. Tra questi i più comuni e importanti sono: la scelta di esiti poco rilevanti per il malato, le modalità di presentazione dei risultati che tendono a magnificare l'efficacia degli interventi studiati, le analisi condotte al termine dello studio e non previste nel disegno iniziale, la mancata pubblicazione degli studi con esito negativo e, in ultimo, le vere e proprie frodi scientifiche.

Quando ci si aggira per un articolo scientifico sono molti i trabocchetti in cui si può cadere, qui ne vengono messi alla luce alcuni in maniera tale da poterli evitare, partendo dal presupposto dato per scontato che lo studio che si sta leggendo non è da prendere come oro colato. Ancora una volta quindi si invita a una lettura attiva e non passiva, nella quale il lettore può decidere autonomamente quanto sia affidabile o utile ciò che gli viene proposto come novità.

I trabocchetti che verranno svelati riguardano:

- gli esiti multipli e surrogati
- la presentazione dei risultati
- le analisi a posteriori
- il bias di pubblicazione.

Infine ci sarà un breve cenno al problema delle frodi scientifiche.

La delicata questione degli esiti

Nella lettura dell'articolo scientifico è importante capire quali sono gli esiti valutati. Questi esiti devono essere dichiarati dagli autori nella parte iniziale del lavoro ma spesso nascondono numerosi trabocchetti che è ben conoscere per evitare di cascarci.

Gli esiti surrogati

Gli esiti (*end point*) surrogati sono esiti che non sono importanti dal punto di vista clinico per il malato ma che semplicemente si presuppone possano essere un indice di esiti clinicamente rilevanti. Si tratta cioè di una misura di laboratorio o di un segno obiettivo o strumentale usato come sostituto di un esito clinicamente significativo.^{1,2}

Gli studi clinici dovrebbero porsi domande le cui risposte possono portare a un beneficio reale per il paziente in termini di sopravvivenza/mortalità, morbilità (cioè comparsa di una data malattia) e qualità di vita. A una persona che ha il colesterolo alto, per esempio, non interessa tanto che il suo colesterolo sia nei limiti di norma grazie a un farmaco, quanto che quel farmaco riduca il rischio di avere un evento cardiovascolare o di morire per una causa cardiovascolare. Come anche il risultato di un intervento di educazione sanitaria su una terapia non dovrebbe essere l'aumento delle informazioni recepite sulla terapia stessa quanto che il paziente riesca effettivamente a gestire la sua terapia.

Se lo studio si pone come esito da valutare la riduzione del colesterolo, invece della riduzione della mortalità (oppure quanto il paziente sa e non se le informazioni fornite lo mettono nelle condizioni di gestire la terapia), utilizza un esito surrogato sul quale si può fare solo scarso affidamento. Riprendendo l'esempio del colesterolo è noto infatti che la riduzione del colesterolo (essendo un importante fattore di rischio cardiovascolare) si accompagna a una riduzione della mortalità cardiovascolare, ma non si può affermare che la riduzione del colesterolo ottenuta con il farmaco in studio porti per forza a una riduzione della mortalità: se per esempio quel farmaco avesse gravi effetti avversi, addirittura in alcuni casi letali, avrebbe il risultato

netto di abbassare sì il colesterolo ma di aumentare la mortalità. Per questo motivo bisogna diffidare degli studi che riportano esiti surrogate. Ecco qualche esempio di esito surrogate:

- riduzione nella massa di un tumore invece di sopravvivenza o mortalità
- riduzione della pressione arteriosa invece di riduzione della mortalità o dei casi di infarto o ictus
- riduzione di un marcatore tumorale (per esempio il PSA) invece della sopravvivenza o mortalità
- riduzione della glicemia nei diabetici invece di riduzione della mortalità o delle complicanze gravi
- riduzione della carica virale nel sangue invece di riduzione della cronicizzazione o mortalità
- aumento delle conoscenze invece di miglioramento nell'autogestione della malattia

L'uso di esiti surrogate può avere conseguenze drammatiche per il paziente. L'esempio ormai diventato classico viene dallo studio CAST (Cardiac Arrhythmia Suppression Trial) nel quale venivano usati tre farmaci antiaritmici, flecainide, moricizina ed encainide nei pazienti con contrazioni ventricolari premature (PVC). L'ipotesi era che siccome le contrazioni ventricolari premature sono predittive di morte cardiaca improvvisa la riduzione con un farmaco di questi episodi riducesse la mortalità. Ebbene tutti e 3 i farmaci hanno dimostrato la loro efficacia nel ridurre le PVC tanto che dal punto di vista etico si è considerato non più accettabile tenere senza farmaco i soggetti di controllo (in totale lo studio aveva arruolato 2.309 pazienti). Però a un certo punto dello studio il Data Safety Monitoring Board ha bloccato la sperimentazione perché nei pazienti trattati c'era un incremento della mortalità a 10 mesi (rischio relativo di morte 4,6 rispetto ai non trattati).³ Che cosa accadeva? Che i farmaci riducevano sì le PVC (esito surrogate) ma aumentavano il rischio di altre aritmie letali.

L'esempio più recente riguarda invece l'approvazione da parte della FDA di un farmaco antitubercolare, la bedaquilina, approvato con procedura accelerata perché nei pazienti con tubercolosi multiresistente portava alla negativizzazione dello sputo con scomparsa del micobatterio (esito surrogate). Successivamente è emerso che nel gruppo sperimentale si è avuto un numero di morti 5 volte maggiore rispetto al gruppo dei pazienti con tubercolosi multiresistente non trattati con il nuovo farmaco (10 su 79 rispetto a 2 su 81) e nella metà dei casi queste morti erano dovute proprio alla tubercolosi.⁴

Gli esiti multipli o compositi

A volte gli esiti (surrogati o reali) vengono accorpati tra loro in esiti più ampi definiti come esiti multipli o compositi, nei quali si va a vedere per esempio se il trattamento è capace di ridurre il colesterolo, il tasso di ospedalizzazioni per infarto, il numero di infarti e la mortalità globale. Questa scelta viene fatta perché così è più facile dimostrare una qualche efficacia del proprio farmaco, anche perché spesso vengono assommati esiti di scarsa rilevanza ed esiti molti rilevanti. Bisogna sempre diffidare degli esiti compositi, nei quali il risultato finale può essere dovuto al peso di una sola delle componenti che spesso non è quella rilevante per il paziente. Alla stesso modo un'analisi separata dei singoli esiti contenuti in un esito composito fatta a posteriori non è corretta dal punto di vista metodologico.

Gli esiti cambiati in corso d'opera

E' un problema emerso negli ultimi anni e che è correlato al problema del *bias* di pubblicazione (vedi [Il bias di pubblicazione](#)). Per evitare che i risultati negativi degli studi non arrivassero mai a pubblicazione si è pensato di far registrare tutti i trial in banche dati al momento del disegno degli stessi. I disegni degli studi vengono depositati e man mano i dati vengono aggiornati fino a inserire i risultati finali, qualunque essi siano, positivi o negativi, una volta che gli studi si sono conclusi. Si può così vedere se c'è coerenza tra gli esiti che erano stati dichiarati all'inizio dello studio e quelli invece riportati nelle pubblicazioni una volta terminato il lavoro. Analisi recenti mostrano che sui 323 studi controllati e randomizzati pubblicati nel 2008 sulle 10 più importanti riviste in cardiologia, gastroenterologia e reumatologia, il 12% era stato registrato nella banca dati senza indicare in partenza l'esito che sarebbe stato valutato; non solo ma del 45% degli studi registrati con un esito fin dalla partenza il 31% riportava in realtà alla fine un esito diverso nel lavoro pubblicato (per esempio non più la mortalità ma la riduzione del colesterolo).⁵

Se i ricercatori nel corso dello studio cambiano l'esito valutato, il sospetto che l'abbiano fatto perché l'esito primario posto in partenza dava risultati negativi è fondato, anche perché sempre nello studio citato in precedenza⁵ le variazioni di esito nell'87% dei casi erano a favore dell'efficacia del farmaco sottoposto a sperimentazione.

Come fare quindi per salvarsi da questo trabocchetto? Non è facile, perché bisognerebbe confrontare lo studio pubblicato con quanto registrato nella banca dati dei clinical trial (sempre che sia stato registrato).

Solo così infatti si può scoprire la variazione compiuta dai ricercatori. Oggi, comunque, le più importanti riviste scientifiche non pubblicano lavori che non siano stati in precedenza registrati in queste banche dati.

La presentazione dei risultati

Quando si leggono i risultati di uno studio è sempre bene chiedersi anzitutto in quale forma i ricercatori propongono i dati. Sembra paradossale, eppure a seconda del metodo che viene usato si ha una percezione molto diversa dei risultati a favore o a sfavore dell'intervento esaminato.

Anche in questo caso c'è un esempio ormai storico che chiarisce alla perfezione questo concetto. Prima di leggerlo si consiglia di rileggersi il [Box 2 I termini della statistica per tutti](#) e di familiarizzarsi con le definizioni di rischio relativo, rischio assoluto e numero di casi da trattare.

Tutto nasce con un importante studio, l'Helsinki Heart Study pubblicato sul *New England Journal of Medicine* nel 1987,⁶ nel quale 4.081 pazienti con dislipidemia sono stati randomizzati a ricevere un farmaco anticolesterolo, il gemfibrozil, o un placebo. L'esito primario era l'incidenza di nuovi casi di malattia coronarica. Come si vede dall'abstract (vedi [figura 2](#)) l'incidenza di malattia coronarica acuta era del 2,73% nei trattati rispetto al 4,11% nei soggetti che ricevevano il placebo, con una riduzione quindi del 34% di incidenza della malattia coronarica ($4,11 - 2,73 = 1,38$, che corrisponde appunto al 34% di 4,11).

Figura 2. L'abstract dell'Helsinki Heart Study

Helsinki Heart Study: Primary-Prevention Trial with Gemfibrozil in Middle-Aged Men with Dyslipidemia

M. Heikki Frick, M.D., Olli Elo, M.D., Kauko Haapa, M.D., Olli P. Heinonen, M.D., D.Sc., Pertti Heinsalmi, M.D., Pekka Helo, M.D., Jussi K. Huttunen, M.D., Pertti Kaitaniemi, M.D., Pekka Koskinen, M.D., Vesa Manninen, M.D., Hanna Mäenpää, M.D., Marjatta Mätkönen, M.Sc., Matti Mänttari, M.D., Seppo Norola, M.D., Amos Pasternack, M.D., Jarmo Pikkarainen, M.D., Matti Romo, M.D., Tom Sjöblom, M.D., and Esko A. Nikkilä, M.D.
N Engl J Med 1987; 317:1237-1245 | November 12, 1987 | DOI: 10.1056/NEJM198711123172001

Gemfibrozil caused a marked increase in HDL cholesterol and persistent reductions in serum levels of total, lowdensity lipoprotein (LDL), and non-HDL cholesterol and triglycerides. There were minimal changes in serum lipid levels in the placebo group. The cumulative rate of cardiac end points at five years was 27.3 per 1000 in the gemfibrozil group and 41.4 per 1000 in the placebo group — a **reduction of 34.0 percent in the incidence** of coronary heart disease (95 percent confidence interval, 8.2 to 52.6; $P < 0.02$; two-tailed test). The decline in incidence in the gemfibrozil group became evident in the second year and continued throughout the study. There was no difference between the groups in the total death rate, nor did the treatment influence the cancer rates.

In altre parole il farmaco sembra efficace sia nel ridurre i valori di colesterolo cattivo (LDL) e nell'aumentare quelli di colesterolo buono (HDL) ma anche nel ridurre l'incidenza della malattia coronarica, con una riduzione significativa del 34%. E' qui che senza accorgercene siamo caduti in un trabocchetto ed è bene sottolineare come questo lavoro sia stato pubblicato su una delle più importanti e famose riviste di medicina del mondo. Per capire questo trabocchetto ricorriamo a un altro studio che è stato fatto proprio in Italia partendo dai dati dell'Helsinki Heart Study. Ma prima facciamo un passo indietro. Quello indicato nell'abstract del *New England Journal of Medicine* (riduzione del 34%) è un rischio relativo perché è il rapporto tra l'incidenza di eventi coronarici nei trattati rispetto ai controlli. Ma si poteva calcolare anche il rischio assoluto e il numero di casi da trattare partendo dai dati di questa ricerca? La risposta è sì:

- se vogliamo usare il rischio assoluto dobbiamo dire che il farmaco ha ridotto dell'1,4% il rischio di avere un evento coronarico acuto essendo il rischio passato dal 4,14% nei non trattati al 2,73% nei trattati ($4,14\% - 2,73\% = 1,4\%$);
- se vogliamo usare invece il numero di casi da trattare (NNT) otteniamo che occorre trattare 71 soggetti per evitare un evento cardiaco (ricordiamo che l'NNT è 1 diviso il rischio assoluto, quindi $1 / 1,4\%$ che fa appunto 71). In altre parole, su 71 soggetti trattati solo 1 ne trarrà beneficio, gli altri no.

Ebbene, nello studio italiano si è proposto ad alcuni medici di medicina generale di dire se avrebbero prescritto o meno ai propri pazienti, sulla base dei risultati di uno studio, un farmaco che riduceva il rischio di eventi coronarici. L'unica differenza era che per il farmaco A si diceva il rischio relativo (riduzione del 34% degli episodi acuti), per il farmaco B il rischio assoluto (riduzione dell'1,4% degli episodi). Il risultato? L'86% dei medici prescriverebbe il farmaco A (che riduce il rischio relativo del 34%) e solo il 25% prescriverebbe il farmaco B (che riduce il rischio assoluto dell'1,4%).⁷ Ma come visto i due rischi sono in realtà identici è solo

diverso il modo in cui si presentano gli stessi dati. Eppure i medici si comporterebbero in maniera molto diversa nei due casi.

E' quindi facile evitare questo trabocchetto, non bisogna farsi impressionare dal rischio relativo, occorre avere il rischio assoluto e ancor più il numero di casi da trattare.

Le analisi a posteriori

Nel mondo di Internet è diventata ormai una moda riportare citazioni famose, peraltro incorrendo spesso in errori come per esempio la frase di Dante “Tre cose ci sono rimaste nel paradiso: le stelle, i fiori e i bambini” che trovate correntemente nel Web, ripresa e riproposta, e che in realtà in nessuna delle sue opere Dante si è mai sognato di scrivere, da tanto è brutta. Anche questa è un lettura critica: prima di riprendere una citazione trovata in Internet è meglio accertarsi dalla fonte (l'autore citato) se l'abbia mai detta o scritta. Eppure proprio la frase dello pseudo Dante l'ho vista di recente appesa in una nursery. Questa divagazione per dire che anche l'ISTAT è caduto nella tentazione di raccogliere citazioni sulle statistiche in occasione della giornata mondiale della statistica.⁸ Non ne ho controllato l'esattezza, ma credo siano utili per capire come partendo dai dati che si sono ottenuti li si possa elaborare, mischiare, suddividere, ricongiungere per arrivare alla fine a dimostrare quello che si voleva. Per questo nel box 4 [Giocare con i numeri](#) è riportato un florilegio di citazioni sulla statistica che aiutano a capire molte cose.

Box 4. Giocare con i numeri

- Le statistiche sono una forma di realizzazione del desiderio, proprio come i sogni. *Jean Baudrillard*
- Le previsioni sono estremamente difficili. Specialmente sul futuro. *Niels Bohr*
- Non mi fido molto delle statistiche, perché un uomo con la testa nel forno acceso e i piedi nel congelatore statisticamente ha una temperatura media. *Charles Bukowski*
- Se vuoi ispirare fiducia, fornisci molti dati statistici. Non importa che siano esatti, neppure che siano comprensibili. Basta che siano in quantità sufficiente. *Lewis Carroll*
- State attenti, la statistica è sempre la terza forma di menzogna. *Jacques Chirac*
- Le sole statistiche di cui ci possiamo fidare sono quelle che noi abbiamo falsificato. *Winston Churchill*
- Lo statistico è uno che fa un calcolo giusto partendo da premesse dubbie per arrivare a un risultato sbagliato. *Jean Delacour*
- Se torturi i numeri abbastanza a lungo, confesseranno qualsiasi cosa. *Gregg Easterbrook*
- La statistica: l'unica scienza che permette a esperti diversi, usando gli stessi numeri, di trarne diverse conclusioni. *Evan Esar*
- Certo, certissimo, anzi probabile. *Ennio Flaiano*
- La statistica è la prima delle scienze inesatte. *Edmond de Goncourt*
- I numeri precisi sono sempre falsi. *Samuel Johnson*
- Le statistiche sono come i bikini. Ciò che rivelano è suggestivo, ma ciò che nascondono è più importante. *Aaron Levenstein*
- I fatti sono ostinati, ma le statistiche sono più flessibili. *Laurence Peter*
- Credo che il calcolo delle probabilità sia l'unica branca della matematica in cui buoni autori ottengono spesso risultati completamente sbagliati. *Charles Pierce*
- In ogni statistica, l'inesattezza dei numeri è compensata dalla precisione dei decimali. *Alfred Sauvy*
- Non fidatevi di ciò che le statistiche dicono prima di avere attentamente considerato ciò che non dicono. *William Watt*

Onestà vuole che i ricercatori dichiarino prima di iniziare lo studio quali sono le analisi dei dati che andranno a compiere, e non a cose fatte. Quest'ultima situazione è uno dei trabocchetti più frequenti e prende il nome di analisi per sottogruppi condotta a posteriori. Invece cioè di riportare il risultato della mia ricerca sulla popolazione che avevo dichiarato di voler studiare (per esempio i pazienti con il colesterolo alto) non trovando un'efficacia del mio farmaco su questa popolazione inizio a scomporla in sottogruppi, per esempio divido tra maschi e femmine, poi divido ciascuno dei due gruppi così ottenuti in 4 fasce di età ciascuno (per esempio tra 30 e 40 anni, tra 40 e 50, tra 50 e 60, oltre i 60) e ottengo in tal modo 8 gruppi e poi definisco anche 4 livelli di colesterolo di partenza (per esempio tra 150 e 180, tra 180 e 200, tra 200 e 230, tra 230 e 260). Risultato finale: ho 32 gruppi di pazienti ($1+1=2$, $2 \times 4=8$, $8 \times 4=32$) e per la legge del caso, in assenza di significatività statistica ho il 19% di probabilità che in uno dei 32 sottogruppi, per esempio i maschi oltre i sessant'anni con valore di colesterolo tra 230 e 260, il mio farmaco risulti efficace.⁷

L'unico modo per difendersi da questi trabocchetti è che i ricercatori abbiano definito a priori gli eventuali sottogruppi, fornendo anche una spiegazione logica del motivo per cui vogliono indagare proprio quel particolare tipo di pazienti.

Come si vede alcune delle citazioni riportate nel [box 4 Giocare con i numeri](#) calzano a pennello per questa situazione.

Il bias di pubblicazione

Il *bias* di pubblicazione riguarda in particolare (anche se non solo) gli studi sui farmaci o presidi, infatti gli esempi che seguono sono relativi a sperimentazioni cliniche sui farmaci. Il tema è meno rilevante per gli studi su altri tipi di intervento.

Come indicato nel [box 2 I termini della statistica per tutti](#) il *bias* di pubblicazione consiste nel fatto che spesso gli studi con risultati negativi non arrivano alla pubblicazione. Ciò ha conseguenze rilevanti: l'idea che ci si può fare dell'efficacia dei farmaci sarebbe infatti legata quasi soltanto a studi che riportano esiti positivi anche se in realtà altri studi con gli stessi farmaci hanno portato a risultati negativi, scomparsi nel nulla. Ciò ovviamente ha un grande rilievo per le revisioni sistematiche (vedi [Revisioni sistematiche](#)) che dovrebbero mettere insieme tutti i dati disponibili, positivi e negativi, su un dato intervento per poter condurre poi metanalisi adeguate.

Perché non vengono pubblicati gli studi con risultati negativi? Perché nessuno ha interesse a farlo: non le aziende farmaceutiche che hanno sponsorizzato lo studio, non i ricercatori, che arrivano a un risultato negativo e quindi poco utile per ottenere nuovi fondi in futuro, non le riviste su cui andrebbero pubblicati le ricerche perché da un lato gli studi negativi vengono poco citati dagli altri ricercatori e quindi si va a ridurre l'impact factor, cioè la rilevanza, della rivista stessa, dall'altro viene meno uno degli interessi degli editori che è quello di pubblicare i cosiddetti *reprint* cioè estratti della rivista con gli studi con risultati positivi per venderli alle aziende farmaceutiche che poi li distribuiscono ai medici.

Ma che conseguenze ha questo *bias*. E' stato condotto uno studio che le chiarisce bene e riguardava la pubblicazione delle ricerche condotte su 12 antidepressivi e presentate alla FDA statunitense per chiederne l'autorizzazione alla commercializzazione.⁹ Nell'analisi si andava a vedere se gli studi presentati alla FDA erano stati pubblicati negli anni successivi sulle riviste scientifiche. Risultato? Dei 74 studi presentati il 97% di quelli che avevano raggiunto risultati positivi (37 in tutto) sono stati pubblicati e quindi letti dai medici, mentre solo il 33% di quelli che avevano portato a risultati negativi o dubbi ha visto la luce. Quindi di ben 3.369 pazienti sui 12.564 coinvolti negli studi presentati si sono perse le tracce e guarda caso erano quelli degli studi con risultati negativi. In altre parole la visione che abbiamo dell'efficacia di quei farmaci è distorta perché ci è consentito di vedere solo i pazienti che hanno avuto effetti positivi dalla terapia in esame. E proprio in questi ultimi tempi, a distanza di anni, cominciano a uscire articoli che mettono in dubbio l'efficacia e la sicurezza degli antidepressivi soprattutto in alcune fasce d'età.¹⁰⁻¹¹

Quando leggiamo un articolo relativo a un farmaco, specie una revisione sistematica, dobbiamo sempre farci venire il dubbio che in realtà non siano stati considerati anche gli studi con esiti negativi. La soluzione a questo problema in atto da qualche anno (con scarso successo a dire il vero) è stata la creazione di registri di studi clinici, il più importante dei quali è [clinicaltrial.gov](#).¹⁰ All'inizio dello studio c'è l'obbligo di registrare il disegno della ricerca e via via devono essere aggiunti i dati ottenuti, siano essi positivi o negativi. Qualora il trial non sia stato registrato, il lavoro non viene accettato dalla più importanti riviste mediche internazionali.¹²

Ciononostante solo il 45% degli studi viene registrato correttamente nei database, gli altri o sono incompleti o registrati addirittura dopo la fine dello studio stesso, quindi a giochi fatti.⁵ Secondo una ricerca pubblicata dal *British Medical Journal* inoltre il 29% dei trial registrati nei database non giungono poi alla pubblicazione e il 78% di queste ricerche non pubblicate non ha neppure i risultati finali registrati, e ciò induce a credere che questi studi avessero raggiunto risultati negativi.¹³ In ulteriori articoli più recenti emerge come il meccanismo della registrazione dei trial sia in effetti spesso aggirato o comunque non soddisfacente.^{14,15}

Oltre ad avere conseguenze per chi legge un lavoro il comportamento che porta al *bias* di pubblicazione è da stigmatizzare anche dal punto di vista etico: la dichiarazione della World Medical Association del 2013 all'articolo 36 dice infatti esplicitamente che "ricercatori, autori, sponsor, editori hanno tutti un obbligo etico riguardo alla pubblicazione e disseminazione dei risultati di una ricerca... Devono essere pubblicati sia i risultati negativi sia quelli positivi...".¹⁵ Insomma non è etico coinvolgere i pazienti in uno studio per poi non condividere con gli altri ricercatori e gli operatori sanitari i risultati dello studio stesso.

Le frodi scientifiche

Un'altra possibilità, di cui è bene essere coscienti anche se per fortuna riguarda una minima parte degli studi pubblicati, è che i ricercatori abbiano falsificato o costruito ad hoc i dati riportati nello studio. Si tratta di una vera e propria frode e nella maggior parte dei casi emerge solo dopo anni che è stato pubblicato un lavoro perché per qualche motivo lo studio non è riproducibile o ci si accorge di particolari che sono in contrasto con quanto affermato. In questo dossier non si vuole affrontare il tema, che merita una trattazione a parte, ma solo dichiararne l'esistenza.

Il caso forse più clamoroso è quello già citato del legame tra vaccinazioni e autismo pubblicato su *Lancet* con dati inventati. Ci limitiamo qui a rispondere a una domanda che sorgerà spontanea nel lettore: ma quanto spesso i dati di un articolo scientifico sono fabbricati o "ritoccati"? Risponde a questa domanda una metanalisi pubblicata nel 2009, secondo la quale l'1,97% degli scienziati avrebbe ammesso di aver fabbricato, falsificato o modificato i dati o i risultati almeno una volta nella carriera, mentre il 33,7% ha ammesso comportamenti stigmatizzabili. Se invece si poneva la domanda riguardo ai colleghi, il dato di comportamenti senza dubbio fraudolenti passava dall'1,97% al 14,12% degli scienziati.¹⁶

A questo punto ci sarebbe da chiedersi, in questo clima di caccia alle streghe, se anche i dati di questo dossier non siano stati in qualche modo... modificati.

Bibliografia

1. Bucher H, Guyatt G, et al. [Users' Guides to the Medical Literature: XIX. Applying clinical trial results: A. How to use an article measuring the effect of an intervention on surrogate end points JAMA 1999;28\):771-8.](#)
2. Greenhalgh T. How to read a paper: Papers that report drug trials. *Brit Med J* 1997;315:480.
3. CAST investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989;321:406-12.
4. Avorn J. Approval of a tuberculosis drug based on a paradoxical surrogate measure. *JAMA* 2013;309:1349-50.
5. Mathieu S, Boutron I, et al. Comparison of registered and published primary outcomes in randomized controlled trials. *JAMA* 2009;302:977-84.
6. Frick M, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 198;317:1237-45.
7. Marco Bobbio, *Giuro di esercitare la medicina in libertà e indipendenza*, Einaudi, Torino, 2004.
8. <http://www.istat.it/it/archivio/16514>
9. Turner E, Matthews A, et al. Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *New Engl J Med* 2008;358:252-60.
10. Le Noury J, Nardo J, et al. Restoring Study 329: efficacy and harms of paroxetine and imipramine in treatment of major depression in adolescence. *Brit Med J* 2015;351:h4320.
11. Wise J. Antidepressants may double risk of suicide and aggression in children, study finds. *Brit Med J* 2016;352:i545
12. www.clinicaltrials.gov
13. Moher D, Hopewell S, et al. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Brit Med J* 2010;340:c869.
14. Jones C, Handler L, et al. Non-publication of large randomized clinical trials: cross sectional analysis. *Brit Med J* 2013;347:f6104.
15. Anderson M, Chiswell K, et al. Compliance with results reporting at clinicaltrials.gov. *N Engl J Med* 2015;372:11.
16. [WMA Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects](#), ottobre 2013.

Gli strumenti a disposizione per la lettura critica dell'articolo scientifico

Punti chiave

- CASP (Critical Appraisal Skills Programme)
- Il metodo READER (Relevance, Education, Applicability, Discrimination, overall Evaluation)

In sintesi

In letteratura sono stati pubblicati vari articoli sugli strumenti che si possono adottare nel condurre una lettura critica dell'articolo scientifico. Non c'è uno strumento ideale per tutti gli operatori sanitari. Ciascuno dovrebbe usare un proprio approccio secondo le necessità, nella speranza che quanto spiegato in questo dossier possa essere d'aiuto.

Nonostante la pletera di documenti disponibili come guida per una analisi critica di un articolo scientifico, non esistono strumenti considerabili come il *gold standard* di riferimento.¹

In realtà gli strumenti messi a punto da varie istituzioni possono aiutare nel metodo, ma prima ancora bisogna acquisire e affinare le capacità critiche.

Di seguito vengono fornite indicazioni ed esempi di due degli strumenti usati allo scopo di capire quanto sia affidabile e utile l'articolo scientifico che si sta leggendo rispetto alle proprie esigenze.

CASP (Critical Appraisal Skills Programme)

Iniziato nel 1993 dalla Oxford Regional Health Authority, il programma CASP² è nato per fornire agli operatori sanitari strumenti utili per confrontarsi con la evidence based medicine. Sono così state sviluppate nel tempo alcune *checklist* che aiutano nella lettura dell'articolo scientifico.³ Ci sono *checklist* specifiche per vari tipi di studio (trial controllato e randomizzato, revisione sistematica, valutazione economica, studio diagnostico, studio qualitativo, studio di coorte, studio caso-controllo), qui proponiamo l'esempio della *checklist* per gli studi controllati e randomizzati (vedi [box 5 Checklist CASP](#)), ricordando che queste *checklist* sono pensate come strumenti educativi per il lavoro in piccolo gruppi all'interno di un workshop:⁴ Per ogni sezione ci sono più domande successive cui si può rispondere "sì", "non si può dire" oppure "no".

Box 5. Checklist CASP per gli studi controllati e randomizzati

Sezione A - Risponde alla domanda se i risultati dello studio sono validi

1. Il trial indica chiaramente quale è il problema studiato?
2. I pazienti sono stati assegnati in maniera randomizzata?
Se le risposte a queste due prime domande sono "no" è inutile proseguire nella lettura dell'articolo.
3. Pazienti, operatori sanitari e valutatori erano in cieco?
4. I gruppi erano simili alla partenza del trial?
5. Al di là dell'intervento studiato i due gruppi erano trattati nello stesso modo?
6. Tutti i pazienti arruolati sono stati regolarmente seguiti e calcolati alla sua conclusione?

Sezione B - Risponde alla domanda quali sono i risultati

7. Quanto è ampio l'effetto del trattamento?
8. Quanto è precisa la stima dell'effetto del trattamento?

Sezione C - Risponde alla domanda se i risultati possano giovare a livello locale

9. I risultati possono essere applicati nel tuo contesto o alla popolazione locale?
10. Sono stati considerati tutti gli esiti clinici importanti?
11. I vantaggi sono tali da superare gli effetti negativi e i costi?

Il metodo READER (Relevance, Education, Applicability, Discrimination, overall Evaluation)

Il metodo READER⁵ è rivolto in particolare ai medici di medicina generale ed è anche stato sottoposto a una valutazione in un trial controllato e randomizzato su 243 medici britannici che dimostrerebbe come il suo

utilizzo porti a una maggiore critica rispetto all'articolo scientifico che viene letto.⁶ Nel [box Il metodo READER](#) viene fornita la struttura del questionario utilizzato, nel quale a ogni risposta corrisponde un punteggio. Sommando i punteggi si arriva a un valore finale che indica l'affidabilità dello studio.

Box 6. Il metodo READER

Sezione rilevanza

- 1 Nessuna rilevanza per la pratica corrente in medicina generale
- 2 Utile per la pratica generale
- 3 Rilevante solo per aspetti specialistici della pratica generale
- 4 Ampiamente rilevante per tutta la pratica generale
- 5 Rilevante per me

Sezione educazione

- 1 Non influenza il mio comportamento
- 2 E' possibile che influenzi il mio comportamento
- 3 Potrebbe portare a riconsiderare il mio comportamento
- 4 E' probabile che influenzi il mio comportamento
- 5 Cambierà il mio comportamento

Sezione applicabilità

- 1 Impossibile trasferirlo nella mia pratica
- 2 E' trasferibile ma con cambiamenti sostanziali
- 3 Può darsi che sia trasferibile nella mia pratica
- 4 Potrebbe essere trasferito nella pratica con una riorganizzazione
- 5 Potrei iniziare a farlo già domattina

Sezione valutazione

- 1 Studio descrittivo di non buona qualità
- 2 Studio descrittivo di mediocre qualità
- 3 Studio descrittivo di buona qualità ma non riproducibile
- 4 Studio descrittivo di buona qualità con metodi solidi
- 5 Studio in singolo cieco con tentativi di controllo
- 6 Studio controllato in singolo cieco
- 7 Studio controllato in doppio cieco con difetti di metodo
- 8 Studio controllato in doppio cieco con difetti nella statistica
- 9 Studio scientifico solido con minimi difetti
- 10 Studio scientifico solido

Bibliografia

1. Young J, Solomon M. How to critical appraise an article. Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol 2009;6:82-91.
2. <http://www.casp-uk.net/>
3. <http://www.casp-uk.net/#!checklists/cb36>
4. http://media.wix.com/ugd/dded87_40b9ff0bf53840478331915a8ed8b2fb.pdf
5. MacAuley D. READER: an acronym to aid critical reading by general practitioners. Br J Gen Pract 1994;44:83-5