

Recomendaciones metodológicas para la elaboración de propuestas de investigación clínica

Dr. Juan Carlos González*

Nota del Comité Editorial

Por un lamentable error en la edición del número anterior de la revista (vol. 12, N° 3, diciembre 1998), el artículo del Dr. Juan Carlos González G. sobre "Recomendaciones metodológicas para la elaboración de propuestas de investigación clínica", fue publicado en una **versión en borrador**. En esta edición se publica la versión final del autor. Se ruega a los lectores considerar **exclusivamente** esta última para consultas y referencias. La publicación inicial se encuentra incompleta y con algunas inconsistencias.

El Comité Editorial de la *Revista Colombiana de Ortopedia* busca apoyar la investigación científica e incentivar las publicaciones relacionadas con nuestra especialidad.

La uniformidad en los trabajos de investigación enviados al congreso anual de nuestra sociedad, y de aquéllos enviados para publicación en la revista facilitará los procesos de calificación y aceptación de éstos.

El esquema que aquí se presenta busca ser una guía práctica en la planeación y el desarrollo de protocolos de investigación. Sin embargo, no es necesario "encasillar" todas las propuestas en él. Propuestas realizadas con otros esquemas definidos por otras instituciones, universidades, o entidades financiadoras de proyectos en salud son igualmente válidas.

Cuando se tenga una hipótesis o un estudio en mente, el investigador debe considerar tres aspectos fundamentales antes de comenzar a desarrollar el protocolo:

1. Determinar la trascendencia de lo que se va a estudiar. No sólo por las razones que lo llevaron a plantearse la pregunta, sino por el impacto que pueda tener en la comunidad,

2. Analizar los aspectos éticos –tanto en investigación en humanos como en animales– inherentes al estudio, y
3. Preguntarse por la factibilidad del estudio, en términos económicos, de personal, de infraestructura, de tiempo, etc.

La hipótesis debe aprobar este test sencillo sin mayores tropiezos; cualquier cuestionamiento sobre la importancia del estudio, sobre sus aspectos éticos o sobre su factibilidad, debe alertar al investigador y obligarlo a modificar, replantear o incluso cancelar su estudio.

Elementos de los trabajos de investigación clínica

1. Título

El título es la definición más corta del trabajo, por lo tanto debe ser consecuente con el contenido del estudio. En él se debe reflejar el objeto o el propósito de la investigación. La ubicación geográfica y temporal del trabajo es importante; sin embargo, no siempre se incluye en el título.

Aunque el título debe ser lo más breve posible, es conveniente que se especifique –puede ser como subtítulo–, el tipo de diseño utilizado (experimento clínico, serie de casos, estudio de cohortes, etc.).

* Miembro Institucional, Departamento de Ortopedia, Investigador clínico, Centro de Estudios e Información en Salud (CEIS), Fundación Santa Fe de Bogotá.

2. Introducción

La introducción se redacta de lo general a lo particular. Es, a su vez un resumen escueto y conciso del marco teórico, basado en un amplio respaldo bibliográfico. Implica un gran trabajo de síntesis y redacción por parte de los autores. No debe ser mayor a dos páginas que incluyan los siguientes puntos: (los subtítulos deben omitirse para publicación).

a. Identificación del problema general tratado en el estudio

El problema que está siendo estudiado se define en forma clara y sólo con la información necesaria para hacerlo. Pueden emplearse porcentajes que ilustren la frecuencia y la importancia del problema a estudiar.

Deben mencionarse la mayor cantidad de referencias bibliográficas relevantes en la descripción del problema y en el desarrollo de la introducción.

b. Alternativas de tratamiento

Mencionar las posibilidades terapéuticas que se han utilizado hasta el momento, incluir ventajas y desventajas, y razones para pensar en una nueva opción.

c. Justificación

En esta sección de la introducción, el investigador responde de la mejor manera una pregunta básica: ¿por qué es importante realizar este estudio?

Algunas de las siguientes razones son muy fuertes para hacer investigación:

1. Porque no hay una respuesta en la literatura a la pregunta planteada.
2. Porque la respuesta que existe, es controvertida o dudosa.
3. Porque la respuesta existente no es aplicable en nuestro medio.

Sería ideal que alguna de las razones anteriores fuera la que justificara el estudio. Sin embargo, es muy frecuente que lo que se quiere estudiar ya tenga respuesta. En estos casos, el investigador debe cuestionarse si vale la pena repetir experiencias ajenas, publicar por "primera vez en nuestro medio", o trabajar en un estudio que tiene fines más comerciales que científicos.

d. Propósito(s)

En una frase, al final de la introducción, y una vez justificada la realización del trabajo, se resume el –o los– propósitos de la investigación (véase el punto Hipótesis y objetivos, más adelante).

3. Marco teórico

El marco teórico es una *expansión* de la introducción. Es necesario incluirlo al realizar el protocolo, pero desde el comienzo debe escribirse de tal forma que se pueda desechar en el momento de enviar a publicación el estudio. Por ejemplo, las referencias bibliográficas del marco teórico, deben estar ya mencionadas en la Introducción.

El marco teórico es útil cuando se envía una propuesta de investigación a una entidad financiadora, o a un comité ético, o a un comité de investigación, pero pierde su importancia para la publicación del trabajo; en ese momento, una buena introducción debe ser capaz de remplazarlo.

4. Hipótesis y objetivos

La hipótesis se plantea en forma tal que pueda ser comprobada o rechazada. Por ejemplo, el tratamiento (procedimiento, intervención, etc.) X es similar, mejor o peor, que el tratamiento (procedimiento, intervención, etc.) Y. Cuando se busca demostrar equivalencia entre dos tratamientos se debe saber de antemano que se necesitará un tamaño de muestra bastante mayor que cuando se busca demostrar diferencias.

Debe aclararse igualmente, *en términos de qué* será valorada esta similitud o esta diferencia (variables dependientes, véase más adelante).

Las hipótesis son fundamentales en los estudios experimentales, es decir, cuando se va a realizar una intervención. También pueden plantearse en los estudios de concordancia y en los observacionales analíticos (aunque estos últimos son también generadores de hipótesis). En los estudios descriptivos (reporte de casos y serie de casos), las hipótesis usualmente no son necesarias, aunque, si se desea, se puede formular una hipótesis descriptiva (sin pregunta).

Los *objetivos*, tienen como finalidad principal comprobar o rechazar la hipótesis.

El *objetivo general* debe estar en concordancia con la hipótesis. Se puede comenzar la oración del objetivo general con verbos como: Comparar, demostrar, determinar, aclarar, medir, etc., y se deben explicar de nuevo las variables que se van a medir para lograr este objetivo (por ej.: *comparar* las prótesis totales de hombro *vs.* los remplazos parciales en pacientes con artritis degenerativa glenohumeral, *en términos de dolor*, arcos de movimiento y función –utilizando el test simple de hombro–, luego de 5 años de postoperatorio).

Los *objetivos específicos* deben ser claros, concisos y realizables (en el ej. anterior, algunos objetivos específicos podrían ser:

1. Determinar diferencias en el resultado final relacionadas con el tiempo de evolución de la enfermedad, con el grado de limitación preoperatoria y con la edad del paciente.
2. Comparar la velocidad en la recuperación de la función, con el mismo programa de rehabilitación postoperatorio, en los dos grupos.
3. Medir con cuestionarios de calidad de vida (SF-36, etc.), el impacto de cada intervención, comparado con un cuestionario preoperatorio).

Tanto la hipótesis como los objetivos, se pueden escribir al final de la introducción, remplazando el punto de propósitos, en el momento de enviar el trabajo para publicación.

5. Material y métodos

a. Diseño o estrategia

Es recomendable utilizar la siguiente clasificación para definir el diseño de investigación clínica: (en

lo posible deben evitarse los términos prospectivo y retrospectivo, que sólo se refieren a una característica del diseño).

1. Estudios observacionales

a. Descriptivos

- Reporte de casos.
- Serie de casos.
- Corte transversal.

b. Analíticos

- Casos y controles.
- Cohortes.
- Corte transversal (es analítico si tiene un grupo control).

2. Estudios experimentales (experimentos clínicos)

3. Estudios de concordancia

- a. Consistencia (intraobservador, interobservador, interprocesos).
- b. Conformidad (con un patrón de oro).

4. Otros

- a. Análisis de sobrevida (con frecuencia son un tipo especial de cohortes),
- b. Estudios de costo-efectividad y costo-beneficio (casi siempre son experimentos clínicos),
- c. Meta-análisis,
- d. Artículo de revisión (revisión extensa de la Bibliografía sobre un tema, con el sesgo particular del autor, sin análisis científico de la información mencionada).

Es conveniente explicar brevemente las características, las ventajas y las desventajas del diseño planteado (si se quiere mayor información sobre este aspecto se recomienda el artículo: «Diseños básicos en investigación clínica». *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*, vol. 12 (2): 9-20 (suplemento), octubre, 1998, por Juan Carlos González).

b. Población y muestra

Población blanco: es el grupo al cual se quiere aplicar los resultados del estudio. De ella se extrae la población de estudio.

Población de estudio: es el grupo del cual se obtendrán los pacientes tanto para la intervención como para el control. De ella se extrae la muestra del estudio, de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión.

- **Criterios de inclusión:** son los que determinan las reglas de ingreso al estudio. Entre más rígidos sean, más pequeña será la población a la cual se extrapolen los resultados.
- **Criterios de exclusión:** determinan qué pacientes deben ser excluidos del estudio, después de haber ingresado. No son lo contrario de los de inclusión.

Muestreo: puede hacerse de diferentes formas; las más comunes son:

- **Secuencial:** es el método que se utiliza con mayor frecuencia, se recomienda en aquellas patologías que no sean muy comunes. Consiste en ingresar al estudio a todos los pacientes que consulten al centro de estudio y que cumplan los criterios de inclusión.
- **Por conveniencia:** se escogen los pacientes de una población cautiva (pacientes hospitalizados, colegios, soldados, cárceles). Esto trae diversos problemas de sesgos de selección y de limitación en la generalización de los resultados, además podrían presentarse cuestionamientos éticos. Aunque es práctico no es el método más confiable.
- **Aleatorio:** aunque es un método ideal, no es práctico. Si cada vez que un paciente cumple los criterios de inclusión, ésta se decide en forma aleatoria, se gastará el doble de tiempo en recolectar el tamaño de muestra (no debe confundirse la *selección* aleatoria de los pacientes a un estudio —que no es práctica— con la *asignación* aleatoria de los pacientes a uno u otro grupo de tratamiento —que es ideal—).
- **Voluntario:** método sujeto a sesgos, no muy recomendado. Es útil ocasionalmente cuando se busca un grupo de personas sanas como

grupo control o como grupo de intervención de estudios experimentales en fase II.

c. Cálculo del tamaño de muestra

Debe estar de acuerdo con el diseño escogido. Para su cálculo se tienen en cuenta parámetros estadísticos como: la diferencia clínica mínima significativa que quiere determinarse entre los grupos de estudio y el máximo de error tipo I (error alfa: posibilidad de decir que sí hay diferencias cuando en realidad no las hay) y tipo II (error beta: posibilidad de decir que no hay diferencias cuando en realidad sí las hay) que se van a permitir. Incluye un estimativo de un porcentaje de pérdidas en el seguimiento.

La importancia del tamaño de la muestra radica en la calidad del análisis de los resultados. Las diferencias o similitudes encontradas son ciertas en la medida que se haya estudiado el suficiente número de individuos. Aunque técnicamente, se pueden aplicar pruebas estadísticas a dos o más grupos de estudio, e incluso encontrar "diferencias estadísticamente significativas"; no quiere decir que estas "diferencias" sean reales, si no están soportadas por un cálculo adecuado del tamaño de muestra (para profundizar en el cálculo de tamaño de muestra se recomienda el artículo: "Cómo estimar el tamaño de la muestra en investigaciones con humanos". *Acta Médica Colombiana*, vol. 14 (2):92-99, 1989, por Rodolfo Dennis).

d. Variables

Dependientes (desenlace, resultado o efecto)

Se refieren al resultado, al desenlace observado o al efecto esperado. Por ejemplo, en los casos de comparación de dos tratamientos, las variables dependientes serán las relacionadas con el resultado o el efecto final de cada uno de los tratamientos. En los estudios de cohortes, estas variables serán la aparición o no de la enfermedad, y en los casos y controles, las variables dependientes serán el desenlace o no desenlace.

Independientes (variables predictoras, variables de medición)

Son las variables experimentales a estudiar. Se utilizan para medir los resultados. Describen a las variables dependientes.

Usualmente, todos los métodos de evaluación y/o de medición son variables independientes.

Se debe ser exigente en determinar la precisión de los instrumentos de medición. Cuando se utilicen escalas de medición, éstas necesitan estar validadas en estudios previos. La traducción de una escala de su idioma original al español puede distorsionar –y a veces incluso invertir– la intención de las preguntas.

A Controlar

También conocidas como variables independientes no-experimentales. Son aquéllas que deben tenerse en cuenta para controlar posibles factores de confusión o para hacer análisis estratificados. La edad y el sexo son las variables a controlar más comunes. Otras pueden ser: ocupación, nivel de educación, estrato socioeconómico, antecedentes, etc.

Todas las variables deben definirse claramente y especificar cómo se van a medir, especialmente las “dependientes”. En términos generales, las variables pueden ser de dos tipos: cualitativas o cuantitativas. Las primeras se miden con escalas nominales u ordinales y se expresan en porcentajes (Ej.: porcentaje de complicaciones en un tratamiento y en otro), para las segundas se utilizan escalas numéricas o continuas (de intervalo y de razón) y se expresan en promedios (Ej.: promedio de edad –en años– en el grupo A y en el B).

Ejemplos de variables cualitativas –que se expresarían en porcentajes– serían: sexo, antecedentes médicos, índice de complicaciones, efectos secundarios, etc.

Ejemplos de variables cuantitativas –que se expresan en promedios–, son: edad, número de cirugías previas, frecuencia cardiaca, presión arterial, exámenes de laboratorio como glicemia, colesterol, etc.

Todas las variables anteriores deben consignarse en forma completa y organizada en un “formato de recolección de datos” (véanse Anexos).

e. Procedimiento

Es la descripción de cómo se va a realizar el estudio, especialmente lo relacionado con la(s)

intervención(es), tales como la forma (dosis, presentación, frecuencia) de administrar medicamentos, las técnicas quirúrgicas, los tratamientos de cualquier orden que se den a los pacientes (radioterapia, quimioterapia, fisioterapia, etc.), o cualquier otro tipo de intervención.

Sobra decir que cada intervención debe seguir el sentido común, estar plenamente justificada desde el punto de vista médico, respaldada con criterios científicos y debe respetar todas las normas éticas de investigación.

Antes de ingresar al estudio, cada paciente leerá y aprobará con su firma un formato de “consentimiento informado” (véanse Anexos). Esto es especialmente importante en los estudios experimentales.

f. Análisis de los datos

Se realiza en dos fases:

1. Estadística descriptiva.
2. Estadística inferencial.

En la parte descriptiva, las variables se expresarán en números y tablas, teniendo en cuenta que para las variables *cuantitativas* (continuas) se deben utilizar medidas de tendencia central como: promedio, mediana y moda y medidas de dispersión como: desviación estándar. Para las variables *cualitativas* (nominales), se deben utilizar los porcentajes, las razones y los percentiles.

La estadística inferencial implica comparaciones entre grupos y extrapolación a la población general (blanco), que se basa en un *tamaño de muestra suficiente* y previamente calculado.

En términos generales, cuando se están comparando variables continuas (comparación de *promedios*) se utilizarán pruebas como *t* de Student y ANOVA si la distribución de éstas es normal (paramétrica). Cuando las variables no tengan una distribución normal (lo que es muy frecuente), se utilizarán pruebas como Mann-Whitney, Wilcoxon test y Kruskal-Wallis

Cuando se estén comparando *proporciones* (variables nominales), se recomiendan pruebas como Chi cuadrado, test exacto de Fischer y Maentel y Haenzel.

Las diferencias "estadísticamente significativas" se deben interpretar con mesura y objetividad, pues no siempre son clínicamente importantes. Por otro lado, el hecho de no encontrar diferencias entre dos grupos, no quiere decir que éstos sean iguales.

6. Resultados

Los resultados se escriben en forma concisa en el mismo orden en que está planteado el punto de Material y métodos, sin dar explicaciones ni interpretaciones de éstos en este momento (véase Discusión). Se recomienda anotar entre paréntesis el valor de p , cuando se esté haciendo una comparación.

7. Discusión y conclusiones

Es uno de los puntos más fuertes e importantes de un trabajo. Es aquí donde el autor tiene cierta libertad para expresar sus propias ideas y compararlas con lo ya publicado. Las siguientes son unas recomendaciones generales:

- Interpretar los resultados teniendo en mente las hipótesis planteadas.
- Comparar estos resultados con otros estudios publicados y se deben interpretar las similitudes o diferencias.
- Analizar e interpretar todas las posibles fuentes de error o variables de confusión que pudieran haber determinado los resultados.
- Identificar posibles hipótesis nuevas, generadas por el estudio.
- Explicar para qué sirven los resultados (haciendo especial énfasis en la interpretación de la significancia estadística y de la significancia clínica), a quiénes se pueden extrapolar y cuáles son las limitaciones en su interpretación.
- Ser honesto al señalar la información obtenida en el estudio como *nueva* en el área de estudio, como *validación o rechazo* de lo escrito en la literatura, o como *repetición* de algo ya conocido.
- Las conclusiones deben guardar concordancia con los objetivos planteados. No se pue-

den generalizar las conclusiones a poblaciones diferentes de aquéllas para las cuales la muestra fue representativa.

- En los estudios de diseño observacional, rara vez se darán conclusiones; más bien se habla de posibles asociaciones, recomendaciones o de generación de nuevas hipótesis.

8. Bibliografía

La bibliografía se consigna en todo el texto del trabajo, utilizando números para cada referencia bibliográfica. Debe consultarse la sección "Indicaciones para autores" de cada publicación pues en algunas se solicita numerar las referencias por orden de aparición en el texto y en otras se deben anotar en orden alfabético.

9. Anexos

a. Aspectos éticos (consentimiento informado)

El investigador está obligado a informar al paciente en forma amplia y entendible los aspectos más relevantes del estudio, antes de realizar cualquier intervención. Es imprescindible en todos los experimentos clínicos, en la mayoría de estudios de concordancia y en algunos estudios observacionales.

El consentimiento informado consta de dos partes:

1. Información al paciente por escrito y diálogo investigador-paciente (en donde se resuelven todas las posibles preguntas), y
2. Firma del consentimiento por parte del paciente —o de su representante legal— y del investigador (los testigos son opcionales).

Los siguientes, son aspectos importantes del consentimiento escrito:

- Describir el estudio y el procedimiento.
- Mencionar los beneficios esperados.
- Explicar posibles incomodidades y riesgos.
- Comentar si hay tratamientos alternativos existentes.

- Aclarar las responsabilidades del paciente.
- Indicar que la información personal es confidencial.
- Especificar quién es el responsable de los gastos de la intervención, de las posibles complicaciones, y si hay compensaciones por efectos adversos (es necesario que la industria patrocinadora del estudio, o la institución en la que se realiza, asuman esta responsabilidad; de lo contrario, será el investigador el que responda, o peor aún, el paciente).
- Aclarar que la participación es libre y voluntaria.
- Permitir la revocatoria del consentimiento, sin perjuicio de la relación médico-paciente.
- Decir el nombre y teléfono de uno o más investigadores para que los pacientes puedan contactarlos.

b. Cronograma de actividades

Es un plan general de acción, especialmente útil al buscar financiación externa. Incluye aspectos como: desarrollo del protocolo, recolección de datos, análisis e informe preliminar, informe definitivo y publicación.

c. Presupuesto

Es importante considerar todos los rubros posibles, incluyendo impuestos (IVA, ICA, retención en la fuente) y quién va a financiar cada uno.

Los más importantes son: personal, equipos, exámenes de diagnóstico, materiales y reactivos, bibliografía (búsquedas en Medline e Internet), papelería, procesamiento de datos, viajes, publicaciones (artículos, folletos, ponencias, traducción de artículos) y otros (transporte local, entrenamiento, comunicaciones, correo, etc.).

d. Formato de recolección de datos

Incluir en él, datos de información general del paciente (nombre, dirección, teléfono, historia clínica, ocupación, antecedentes, etc.), y datos relacionados con el tema de estudio, la mayoría de los cuales serán las variables de medición (variables independientes) contempladas en el punto de Material y métodos.

Deberá ser claro, conciso y fácilmente diligenciable, de tal forma que se eviten múltiples interpretaciones por parte de diferentes observadores o codificadores.

Cuando se vayan a utilizar bases de datos, se asignarán códigos a las variables que faciliten su digitación y que permitan la categorización de las variables continuas.

Las opiniones editoriales o científicas que se emitan con firma comprometen solamente al autor y no a la SOCIEDAD COLOMBIANA DE CIRUGÍA ORTOPÉDICA Y TRAUMATOLOGÍA, ni a los editores de la *Revista Colombiana de Ortopedia y Traumatología*

Comité Editorial