

INVESTIGACIÓN CIENTÍFICA: PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN

Zahira Tinoco Mora*
Desirée Sáenz Campos**

**Médico especialista en Medicina Interna, Subdirectora del Dpto. Farmacoterapia, CCSS; Profesora de posgrado ad honorem de Medicina Interna para la Especialidad de Psiquiatría, Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica.*

***Médico especialista en Farmacología Clínica, Dpto. Farmacoterapia, CCSS; Dpto. Farmacología y Toxicología Clínica, Escuela de Medicina, UCR.*

Recibido para publicación el 29 de junio de 1999.

Dirección: Dpto. Farmacoterapia, Oficinas Centrales CCSS piso 12, San José, Costa Rica. Tel (506)222-1878 y 256-4333; fax (506) 257-7004.

RESUMEN

Esta presentación revisa el tema de los protocolos de investigación y los elementos básicos que lo conforman; hace énfasis en la forma y contenido de cada apartado: resumen, índice, información general, introducción y justificación, objetivos, tipo de estudio con diseño y muestra, selección de pacientes, intervención, variables, plan operativo, procesamiento de datos, aspectos éticos, consideraciones prácticas y referencias bibliográficas; todos esos títulos juntos conforman el documento que constituye la versión oficial de la investigación por iniciar.

Un protocolo de investigación constituye el medio convencional y sistemático para formalizar las propuestas o proyectos de investigación científica. Al preparar la presente revisión se pretendió revisar, esquematizar y exponer los fundamentos que conforman un protocolo de investigación, con especial interés en las propuestas para los ensayos clínicos, con el fin de facilitar el camino al lector interesado en proponer y participar en proyectos de investigación.

Palabras clave: investigación, protocolos, ensayos clínicos.

1. INTRODUCCIÓN

La investigación supone cualquier actividad que se desarrolla de manera sistemática con el fin de ampliar o innovar conocimientos que permitan responder, evidenciar y solucionar dudas o problemas que dieron origen a la interrogante inicial que se formuló como asunto de interés. Todo aquello que sea susceptible de iniciar, o de incrementar, su conocimiento en un momento dado podría ser objeto de investigación.

La forma convencional de generar e innovar conocimientos de manera objetiva es mediante la aplicación del *Método Científico*, el cual es aceptado y reconocido por todas las ciencias empíricas. Este método establece una secuencia de pasos que abarcan desde el origen al identificar el tema de interés, pasa por la formulación de la hipótesis y planteamiento de procedimientos, la implementación para obtener resultados y el análisis, hasta llegar a las conclusiones. En consecuencia con tal sistematización, los objetivos para preparar el presente documento fue revisar, esquematizar y exponer los elementos fundamentales que conforman un *Protocolo de Investigación*, con especial interés en los ensayos clínicos, con el fin de facilitar el camino al lector interesado en proponer y participar en proyectos de investigación.

2. INVESTIGACIÓN APLICADA

Cada tema u objeto de interés requiere de un enfoque apropiado y definido para evitar unos resultados y conclusiones errados; por lo que es imperativo asegurar la congruencia entre el problema de investigación y su enfoque metodológico. Tales enfoques se implementan bajo dos líneas fundamentales de diseño, a saber: observacional y experimental.

La *investigación observacional*, referida como descriptiva o no intervencionista, pretende un entendimiento global del fenómeno investigado en el contexto del estudio. Por lo general, este tipo de investigación es fluida y flexible, de tal forma que describe, analiza y concluye.

Por su parte, la *investigación experimental* implica una intervención sobre los sujetos observados, por lo que debe ser metodológicamente más rígida, estructurada y definida, lo que a la postre redundará en una mayor validez de los resultados.

Otro aspecto fundamental de la investigación aplicada se refiere a que los estudios de carácter comparativo y aleatorizado ostentan la mayor robustez para sustentar los nuevos conocimientos. Sin embargo, no toda propuesta es susceptible de evaluación por esta vía, de modo que la implementación de otras metodologías suele contribuir al avance de la ciencia.

En el caso particular de los estudios experimentales aplicados al campo de la Medicina, a los cuales se les hace referencia como ensayos clínicos, está establecido y aceptado internacionalmente que cualquier proyecto de investigación se debe proponer, informar, diseñar, planificar y describir adecuadamente en un documento, el cual será denominado Protocolo de Investigación.

3. PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

El pensar, diseñar y planificar como se llevará a cabo una investigación es un proceso dinámico cuya propuesta requiere la exposición de todos sus detalles en una secuencia de pasos sucesivos; componentes que se exponen en un protocolo de investigación.

Un protocolo de investigación es un documento científico (y legal) que formaliza la propuesta de investigación y sus condiciones. Está formado por una secuencia sistematizada de apartados, abarca toda una serie de información relevante y describe el proceso dinámico por cumplir por los investigadores, o por terceros. Por lo tanto, el protocolo corresponde una la versión escrita del plan propuesto para estudiar e investigar el tema de interés, la directriz fundamental de trabajo que ordenadamente indica una vía idónea para solución del problema planteado.

Dado que la conceptualización del problema reduce a términos concretos y explícitos el asunto de interés, el talento y la experiencia del investigador es de gran importancia al intentar la transformación de una idea en un verdadero proyecto o plan de acción, y para asegurar que el problema es relevante como para merecer su resolución y, con ello, proveer beneficios a la sociedad.

4. ORGANIZACIÓN DE UN PROTOCOLO

El documento (escrito) debe ser presentado de tal manera que una persona ajena a la investigación particular pueda comprenderlo, por lo que una secuencia lógica favorece tal proceso. Al efecto, la comunidad científica ha propuesto los apartados básicos que deben ser incluidos en un protocolo de investigación (Cuadro 1).

CUADRO 1. RELACIÓN DE APARTADOS QUE CONFORMAN UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

1.	Resumen
2.	Índice
3.	Información general
4.	Introducción y justificación
5.	Objetivos
6.	Tipo de estudio, diseño y muestra (y lugar)
7.	Selección de pacientes – sujetos
8.	Intervención (tratamientos)*
9.	Variables de evaluación (temas ejes)
10.	Plan operativo
11.	Procesamiento y análisis de datos
12.	Aspectos éticos
13.	Consideraciones prácticas
14.	Referencias bibliográficas
15.	Anexos y apéndices

Para ensayos con medicamentos se requiere un apartado adicional: 9. Eventos adversos.

4.1. Resumen

El resumen es el primer apartado que será leído por los interesados y constituye la carta de presentación del proyecto de investigación. Aquí se brinda información fundamental de todos los apartados que aparecerán desarrollados en el cuerpo del documento.

En este apartado debe consignarse la identificación de los investigadores y los promotores, así como la ubicación temporal y espacial del estudio; también presenta el objetivo principal, el diseño, la metodología, la muestra, las intervenciones y los posibles análisis. Es decir, aquí se resume quién lo hará, a quiénes, dónde, cuándo y cómo, entre otros aspectos de interés.

4.2. Índice

Los índices son de utilidad para localizar la información y los diferentes apartados específicos dentro del protocolo.

4.3. Información general

En este apartado se incluye información que identifica el proyecto en términos administrativos y hace referencia a las instancias en que ha sido presentado. Aquí se presentan los investigadores responsables y sus calidades científicas y profesionales, así como información relativa a los coinvestigadores y a las diferentes personas y entes involucrados directamente con la investigación. También, cuando procede, se ofrece información detallada sobre los promotores y patrocinadores del proyecto. Asimismo, bajo este título se identifica el lugar y tiempo en que se presenta el proyecto y la expectativa de duración global, así como los diversos elementos de apoyo para el investigador.

4.4. Introducción y justificación

La finalidad de este apartado es suministrar suficiente información razonada sobre el proyecto de investigación por realizar. Aquí se expone el problema de interés (una consecuencia de la

observación cuidadosa de eventos aún inexplicados) así como la naturaleza y el alcance del proyecto.

Razonablemente se espera que el investigador se ha informado en todos los extremos del asunto de su interés, y así se prepara para asentar la información de manera sintética, crítica, coherente, inteligible, secuencial y científicamente documentada. Con todo ello, el investigador logra crecer en el conocimiento y avanzar más acertadamente hacia la derivación ulterior en forma de hipótesis de investigación. Es decir, en esta sección se anota todo lo necesario para que un lector pueda comprender y evaluar la consecución de unos posibles resultados del estudio sin consultar información adicional sobre el tema; y se complementa con una indispensable justificación expresa del proyecto: el “*porqué y para qué*”.

Además, aquí se hace referencia a la conveniencia y relevancia de su realización, a las implicaciones prácticas y consecuencias, a la aplicabilidad real, a la aportación novedosa y contribución al conocimiento existente, así como a la posible utilidad metodológica.

4.5. Objetivos

Como consecuencia de la información que el investigador manejó para preparar la introducción y justificación del proyecto, y la puntualización del problema de interés, se procede con la definición de objetivos. Los objetivos describen el “*qué*” se pretende hacer y lo escogido para estudiar, son planteamientos derivados de las preguntas a las que se pretende dar respuesta con la implementación de ese estudio en particular.

Es importante destacar que la precisión en el establecimiento de los objetivos es fundamental en todo el proceso de investigación, dado que los objetivos mismos constituyen la base argumental y racional de los apartados subsecuentes.

En general, cabe formular uno o dos objetivos generales, y luego varios objetivos específicos o secundarios. Los generales especifican el fenómeno, suceso o intervención que se quiere estudiar y representarían la resolución concreta que nos aportará la investigación. Por su parte, los objetivos secundarios suelen ser de naturaleza más operativa y tienden a detallar la selección de mediciones, variables u otros fines específicos.

Adicionalmente, los objetivos pueden plantearse como preguntas de investigación; de modo que, al implementar el proyecto y cumplir los objetivos se responderá específicamente a las preguntas aquí formuladas. Los objetivos y estas preguntas son los elementos que sustentan las hipótesis de investigación.

Las hipótesis son proposiciones o suposiciones que derivan de los modelos teóricos que serán sometidos a prueba empírica con el estudio, constituyen una predicción concreta de los resultados y constan de los mismos componentes referidos para los objetivos.

4.6. Diseño, muestra y lugar

En este apartado se hace referencia a “*cómo, a quién y donde*”. Describe la estrategia y los procedimientos sistemáticos para lograr los objetivos propuestos y especifica aspectos metodológicos relevantes. La escogencia acertada de un diseño particular fortalece la validez y confiabilidad de los resultados.

4.6.1. TIPO DE INVESTIGACIÓN

Dos categorías básicas de investigación se aplican para lograr el propósito que traducen los objetivos; a saber; investigación observacional e investigación experimental.

a) *Investigación observacional o descriptiva*

La investigación observacional tipifica los estudios que se fundamentan en la observación, descripción y análisis de los eventos de interés. Por su naturaleza no intervencionista, evita la asignación de sujetos a grupos específicos y su exposición a situaciones experimentales. Según el curso temporal de los estudios, estos pueden ser transversales y longitudinales.

I. Diseño transversal: Los estudios transversales se implementan para describir o evaluar un evento dado en un momento temporal definido (temporalmente puntuales). Son útiles para

medir frecuencias, y suelen aplicarse cuando el objetivo es el estudio de la prevalencia de una enfermedad, la frecuencia de un factor de riesgo, un atributo o un hábito.

II. Diseño longitudinal: Los estudios longitudinales tienen como característica fundamental el seguimiento a través del tiempo. Se diseñan dos tipos básicos:

☞ *Estudio de Cohortes*: también se le conoce como estudio de incidencia. Con este diseño se brinda seguimiento a través del tiempo a dos grupos de sujetos inicialmente sanos, pero uno expuesto a una causa lesiva potencial; se establece la variable de interés y se sigue su evolución hasta que aparezcan diferencias (incidencia). Son útiles para evaluar la causalidad y medir directamente el riesgo, al establecer una asociación entre la exposición y el desenlace.

☞ *Estudio de Casos y Controles*: es útil para investigar causas raras o enfermedades poco frecuentes. Se implementa a partir del seguimiento de dos grupos, uno con la característica de interés y otro sin ella (los controles), para evaluar la frecuencia a una posible exposición (o su nivel de exposición) causal presente en el grupo afectado (casos) pero ausente en los controles. Como ventajas se cita que permiten incluir un gran número de casos de la enfermedad específica en poco tiempo, así como determinar el comienzo y duración de la exposición causal.

b) *Investigación experimental*

La investigación experimental tipifica los estudios que se fundamentan en evaluar intervenciones predefinidas; es decir: su objetivo básico es analizar los resultados de una intervención deliberada sobre una o varias variables específicas. En el ámbito médico, se hace referencia a los Ensayos Clínicos, denominados así por su implementación en seres humanos y por la valoración clínica de los sujetos.

En estos estudios, a la intervención experimental se le refiere como variable independiente (porque no está subyugada a los efectos, sino que sería su causa) lo que obliga al investigador a predefinirla y caracterizarla con precisión; también, su implementación óptima requiere disponer de un mínimo de dos grupos iguales (uno intervenido y otro control) que se distribuyen y conforman aleatoriamente, para así poder evaluar, analizar y concluir los efectos provocados sobre una o más variables dependientes. La asignación por azar de cada sujeto a cada grupo y la distribución equitativa de las diferencias interindividuales son aspectos fundamentales, porque fortalecen la validez del ensayo y sus resultados al contribuir a que la única diferencia relevante entre grupos sería la intervención.

4.6.2. DISEÑO

En un entorno de estudios experimentales controlados, en que dos o más grupos participan y serán comparados respecto a los efectos, el investigador define una forma de implementar la intervención, en concordancia con el objetivo del estudio.

Al considerar la intervención sobre el participante de la investigación, se tienen dos opciones básicas:

- a) *Intervención abierta*: Se describe como intervención abierta cuando el sujeto está en conocimiento de cuál intervención le corresponde como parte del estudio.
- b) *Intervención en ciego*: La intervención en ciego tiene lugar cuando la asignación de los tratamientos experimentales no es conocida por el sujeto (no sabe cuál se le administra).

Asimismo, otros elementos de diseño son fundamentales y deben nombrarse específicamente, tal como la distribución de las distintas intervenciones (abierta o en ciego) para el investigador, así como el esquema de intervención (cruzada o paralela) y el orden (quién primero y quién después, o cual tratamiento primero y cual de segundo).

Respecto al tratamiento y su distribución para los sujetos que conforman los grupos participantes en relación con los investigadores, se describen:

- a) *Estudio a doble ciego*: En el estudio a doble ciego la asignación de los tratamientos experimentales es desconocida tanto por el sujeto como por el investigador, de modo que

ninguno sabe cuál sujeto es control y cuál tiene intervención experimental. Evidentemente, para mantener el ciego es procedente recurrir al enmascaramiento de la intervención, para que no se identifiquen diferencias en los procedimientos.

- b) *Estudio a triple ciego*: Para incorporar el triple elemento, al doble ciego se suma el desconocimiento de la asignación específica de los tratamientos experimentales por parte del analista de los resultados, entonces los análisis se realizan bajo nomenclatura A-B-C o 1-2-3-pero sin precisar cuáles fueron intervenidos con X tratamiento y quienes son los controles.

Por otra parte, se ha de definir el esquema de intervención al respecto de los grupos participantes, a saber:

- a) *Estudio cruzado*: Se caracteriza porque el mismo grupo de sujetos pasa por todos los tratamientos (incluyendo el control) a diferentes tiempos experimentales; entonces los diferentes grupos se exponen a todas y las mismas intervenciones –en diferente orden o secuencia, claro está-. Esto disminuye el tamaño de la muestra y la variabilidad.
- b) *Estudio en paralelo*: Se aplica a un mínimo de 2 grupos donde cada uno tiene una intervención diferente (uno puede ser el control), no se comparten ni intercambian los tratamientos ni los sujetos entre grupos.

Asimismo, cuando se va a administrar más de una intervención a cada sujeto o grupo, se debe predefinir el orden o secuencia de administración; lo más recomendable es la distribución por azar del orden del tratamiento para distribuir equitativamente cualquier posible efecto de “acarreo” residual de la intervención.

4.6.3. POBLACIÓN Y MUESTREO

Las características comunes de la población objeto de estudio se definen con base en los objetivos de la investigación. Sin embargo, el estudio que incorpora poblaciones completas a menudo reviste gran dificultad y es costoso, tanto en esfuerzo del equipo investigador como en términos económicos. Por esta razón, se emplean muestras representativas de la población identificada y se recurre a realizar técnicas de muestreo; así, al final, se podrían generalizar los resultados de la investigación como propuestas válidas para la población estudiada.

La limitación por no trabajar con la totalidad de la población diana es lo que traduce el “error muestral” del estudio; para minimizarlo, se debe garantizar la representatividad de cada miembro de la población en la muestra y la incorporación del número preciso de sujetos (tamaño muestral óptimo).

Para un muestreo apropiado se dispone de varios métodos, lo habitual es que la muestra sea proporcional, representativa y conformada en forma incidental o por azar a partir de la población identificada.

a) *Muestreo Probabilístico*:

El muestreo probabilístico se basa en las leyes del azar; es decir, garantiza que cada unidad de la población (persona, centro, etc.) tenga la probabilidad específica de ser seleccionada para conformar la muestra. Cuando esta forma es aplicable, se considera que es el mejor por cuanto asegura la imparcialidad del investigador al seleccionar participantes y fortalece la inferencia estadística. Entre las principales técnicas probabilísticas se citan:

- I. Muestreo aleatorio simple: Todos los miembros de la población tienen la misma probabilidad de ser seleccionados, la elección se hace al azar con la ayuda de listas o tablas de números aleatorios.
- II. Muestreo sistemático: Es un método sencillo y ágil, se selecciona a los participantes en un listado poblacional a partir de un intervalo fijo, por ejemplo: cada diez personas, cada veinte, etc.; sin embargo, no debe aplicarse si las unidades poblacionales llevan un criterio periódico o cíclico.
- III. Muestreo en grupos o en etapas múltiples: Consiste en la extracción de un primer nivel de muestras aleatorias a partir de la población, y en una segunda etapa, obtener unos nuevos grupos conformados aleatoriamente (repite fases de selección).

IV. Muestreo estratificado: En este tipo de muestreo se divide la población diana en subgrupos llamados estratos según ciertas características predefinidas (por ejemplo: sexo, edad, vivienda rural o urbana, etc.), y luego se selecciona una muestra aleatoria simple de cada estrato. Desde luego, la estratificación debe de estar justificada en el diseño, y los resultados han de referirse a ello.

b) *Muestreo no Probabilístico*:

En este tipo de muestreo se siguen métodos en los que no interviene el azar para conformar el grupo, pero debe proporcionar un subconjunto de población que reproduzca fielmente la población diana. Este es el caso en que el azar está sustituido por el razonamiento estratégico, cambio que debe estar justificado expresamente. El muestreo no probabilístico se puede operacionalizar de varias formas:

- I. Muestreo accidental: Aquí la muestra se conforma en función de algún considerando predefinido, por ejemplo: encontrarse en un lugar preciso en un determinado momento (ejemplo: las primeras 100 personas que lleguen a la consulta, o 20 pacientes que acudan cada día a una clínica durante un periodo de reclutamiento x, etc).
Ciertamente puede simular un muestreo probabilístico en tanto las personas se eligen al azar por estar ahí presentes, pero las que no acuden tienen una probabilidad nula de ser escogidas; de tal forma que rara vez representan cercanamente a la población diana (y por tanto, se desconoce la dirección del sesgo).
- II. Muestreo voluntario: Esta técnica suele usarse para explorar procesos que se presentan uniformemente en todos los individuos (por ejemplo, presión arterial, efectos de un fármaco, entrenamiento asertivo, etc). También se aplica en caso de intervenciones que por sus características molestas, peligrosas o dolorosas requiere de una participación voluntaria.
- III. Muestra por elección razonada: En este caso el investigador selecciona aquellos sujetos que considera más apropiados para el estudio, en forma deliberada utilizando un juicio de experto. La intención en este caso no es estudiar las variaciones al interior de la población, sino particularidades de los elementos individuales de la población, de tal forma que se puede ir agregando sujetos relacionados a la muestra en el curso del estudio. Esta técnica se aplica mucho en la investigación cualitativa.
- IV. Muestreo por cuotas: Esta forma pretende contar con un modelo reducido de la población diana, pero para ello debe conocer todas las características poblacionales y reproducirlas expresamente en la muestra. Evidentemente, en este caso el reclutamiento es muy dificultoso.

4.6.4. TAMAÑO DE LA MUESTRA

Una vez tipificada la muestra se debe definir su tamaño óptimo, para lo cual prevalecen dos criterios, uno de orden práctico que redunde en el costo y manejo operativo; y otro, de orden estadístico.

La exactitud es fundamental; el tamaño adecuado de la muestra no es el máximo número de sujetos que pueda incluirse ni tampoco un número constante. Es sabido que si la muestra es muy pequeña, la variabilidad influye mucho y será difícil detectar los efectos de la intervención o se tomarán en forma imprecisa, de modo que la investigación no proveerá la contribución esperada; pero si es demasiado grande, la labor y los recursos se consumirán en forma innecesaria para producir unos resultados que, a lo mejor, podían alcanzarse con menos esfuerzo. Existen diferentes fórmulas matemáticas para calcular el tamaño de la muestra, las cuales incorporan variabilidad y márgenes de error (referencias al final); aunque la asesoría estadística especializada puede ser procedente.

4.6.5. LOCALIZACIÓN

En consideración a los puntos anteriores, el lugar para desarrollar el estudio de forma factible, estratégica y cómoda debe definirse con antelación para asegurar la disposición local durante la

implementación de toda la fase de campo o fase experimental. Cabe aclarar que un estudio unicéntrico parte de operacionalizar la fase de campo en un solo sitio, mientras que los estudios multicéntricos involucran dos o más sitios para obtención de resultados.

Asimismo, es responsabilidad del investigador asegurar el cumplimiento tanto administrativo como operativo de cuanta disposición haya que cumplir para oficializar la disponibilidad del sitio escogido. Además, es recomendable verificar que las necesidades estipuladas en el Plan de Ejecución del Protocolo de Investigación coincidan con lo disponible en el entorno antes de implementar la fase experimental.

4.7. Selección de pacientes/sujetos

En este apartado se describe el “con quién”. Se presenta la población elegible por medio de los criterios de *inclusión* y *exclusión*. Estos criterios son establecidos por los investigadores al amparo de los objetivos de investigación y de las variables por evaluar.

Los *criterios de inclusión* son determinados por la pregunta misma de la investigación y enmarca la población diana o población objeto de estudio, estos criterios singularizan a los sujetos que podrán entrar al estudio; por lo general, estos criterios son globales o generales. En términos prácticos, todos los criterios de inclusión deben de cumplirse para ser incorporado como participante del estudio.

Por su parte, los *criterios de exclusión* indican cual será el subconjunto de población diana definido por los criterios anteriores con la que finalmente se va a trabajar. Es decir, delimitan la población porque excluyen a los sujetos cuyas características particulares podrían alterar los resultados de la investigación; así contribuyen a forzar cierta homogeneidad de la muestra y reducen los posibles sesgos o influencias sobre los resultados de la intervención. Suelen ser más numerosos y detallados que los criterios de inclusión; y ha de tenerse siempre en consideración que, como consecuencia de su carácter más restrictivo, su especificidad contribuye inversamente a la extrapolación ulterior de los resultados obtenidos.

4.8. Intervención (tratamiento)

En los ensayos clínicos o los estudios experimentales de cualquier clase, la intervención constituye la variable independiente. Esta es una variable de exposición, de naturaleza explicativa, dado que la investigación pretende medir sus efectos y la categoriza como la causa que quiere ser estudiada. En general, se suele trabajar con una sola variable independiente a la que se refiere como tratamiento experimental, pero estudios con dos o más son posibles.

Este apartado es relevante y de gran responsabilidad cuando se trata de proyectos de investigación experimental, en la que los pacientes van a ser sometidos a una intervención en razón de la investigación clínica y que de no ser por esta circunstancia no serían expuestos.

La intervención se propone en forma cuidadosa, clara y detallada. Cuando se trata de un tratamiento farmacológico, aquí se presenta toda la información sobre la dosis, forma de administración, presentación y disposición del producto, y se describe el placebo o control como tratamiento de referencia, técnicas de enmascaramiento, formas de controlar el cumplimiento, etc. Cuando se trata de una intervención quirúrgica, psicológica, social, etc, se describe el procedimiento, la información de referencia para la técnica particular, y si procede, se hace referencia a la validación previa de la intervención seleccionada.

Este apartado debe cumplimentarse con información muy razonada, dado que una vez iniciada la fase experimental lo procedente es evitar cambios de estas especificaciones, ya que motivan variaciones de protocolo consideradas como “modificaciones mayores” o significativas, que podrían provocar la invalidación del desarrollo del estudio documentado.

4.9. Variables de evaluación

La respuesta a la intervención, o las variables de evaluación en estudios observacionales, surgen de los efectos, acontecimientos o datos observables y medibles, los cuales representan las variables dependientes de la investigación. Ciertamente no existe un número predeterminado de variables dependientes para cada investigación particular, aunque lo recomendable es una o dos

primarias o fundamentales, y unas pocas secundarias; aunque de existir varias hipótesis, se pueden definir varias variables dependientes.

Es pertinente escoger las más relevantes, sensibles y estandarizadas, y proceder en la forma más estricta y rigurosa. Además, a partir de la información presentada en este apartado, es posible anteceder una parte de los costos pues propone el material y equipo que se requiere; y por otra, complementar los formularios para anotación y registro de los datos pertinentes.

Alternativamente, cabe citar que en el ámbito de la investigación cualitativa, las variables se presentan como temas ejes, o bien como ejes o conceptos de investigación, y describen los aspectos específicos con los que se pretendería describir la realidad tal como la plantearían los informantes.

Las variables que son susceptibles de registro durante la fase experimental se pueden clasificar en tres tipos:

a) *Variables universales*

Las variables universales hacen referencia a características propias de los sujetos y tienen un valor adicional como control pero no contribuyen de manera directa con la evaluación del impacto de la intervención. Se incluyen en este tipo la edad, sexo, estado civil, condición social y otras.

b) *Variables dependientes*

Las variables dependientes son las que valorar y muestran los efectos esperados como consecuencia de la intervención; por lo tanto deben concordar con lo expresado en el objetivo de la investigación. Es procedente describir *qué se va a registrar, cómo, cuándo, con qué y por qué*; así como detalles y especificaciones de la instrumentalización y equipo necesario. Asimismo, en este apartado se definen y estandarizan los criterios de evaluación clínica para cada variable; por ejemplo: con cuales considerandos y qué respuestas se establece la eficacia, cómo será definida para este estudio una recaída y una recurrencia, etc.

El registro de las variables dependientes se operacionaliza a través de técnicas, pruebas o test que, en todos los casos, deben ser sensibles, precisas, válidas e idóneas para mostrar sistemáticamente los posibles cambios atribuibles al efecto del tratamiento.

El carácter medible que ostenta la variable implica números o otra característica que sea permisible de análisis estadístico ulterior. La observación sistemática y medible de los fenómenos se traduce en escalas cualitativas, unas dicotómicas (o binarias), categóricas u ordinales (orden por rango excluyente); o en escalas cuantitativas (o métrica), unas continuas y otras discretas. Esta tipificación específica de cada variable es relevante por cuanto condiciona la selección de pruebas estadísticas aplicables en el curso del análisis ulterior.

c) *Variables de confusión*

Las variables de confusión son aquellas que pueden alterar la relación entre la variable independiente y dependiente. Ejerce clara influencia en la variable dependiente y lo procedente es, entonces, tratar de evitar su presencia o bien, identificar los aspectos que deberán controlarse exhaustivamente para minimizar su injerencia. En ocasiones, a estas variables se les hace referencia como sesgos.

4.10. Eventos adversos

Este apartado se aplica más cuando la intervención experimental es un medicamento. Un evento adverso se define como cualquier experiencia no deseable o involuntaria que ocurra al sujeto durante la intervención o ensayo clínico, independientemente a que esté relacionado o no con los productos de investigación (incluye hallazgos de laboratorio anormal).

Al momento de implementar la fase experimental, ante un evento se debe describir detalladamente sus características, la duración, intensidad, frecuencia y relación de causalidad; todos estos datos quedarán anotados en un Registro individual previsto al efecto (y deberán presentarse en el informe final). Por seguridad de los participantes, la vigilancia por eventos adversos se prolongará durante todo el ensayo. El Investigador tiene la responsabilidad de notificar en forma inmediata al promotor de la investigación y a las Autoridades Sanitarias cuando son eventos graves e inesperados.

El evento adverso se valora de acuerdo con su relación de causalidad y se describe según su frecuencia e intensidad:

- ✍ Leve: Se reconocen los síntomas y signos pero se toleran sin problema
- ✍ Moderada: Los síntomas y signos interfieren con las actividades habituales
- ✍ Severa: Incapacita para trabajar o realizar actividades habituales.
- ✍ Grave: a juicio clínico, puede producir la muerte o amenaza la vida del sujeto, requiere hospitalización o prolonga la existente, produce una incapacidad/invalidez significativa o permanente, produce un defecto de nacimiento o anomalía congénita.

Existen guías que pueden tomarse de referencia para clasificar y valorar las reacciones. Asimismo, se dispone de Algoritmos para definir la relación de causalidad de forma sistemática, al considerar la duración de la reacción, los intervalos de tiempo en que transcurre la reacción, la interrupción del tratamiento y su evolución, la información conocida, las alternativas causales y la reacción de reexposición. Lo usual es categorizar la atribución causal como: Definida, Probable, Posible, Condicional y No relacionada.

4.11. Desarrollo del estudio, plan operativo y cronograma

El plan de trabajo presenta y abarca todas las actividades y tareas que van a suceder en razón de la investigación, desde la fase de planeación hasta el análisis de resultados y presentación del informe. Los esquemas con las secuencias y los cronogramas son de gran utilidad para organizar la información, pues deberá aparecer de una forma suficientemente comprensible y específica para que un lector del protocolo pudiera reproducir los procedimientos.

En este apartado se describen exhaustivamente todas las secuencias y etapas del estudio, con énfasis en las actividades y tareas a desarrollar durante la fase experimental o de campo. Se señala el orden y los detalles operativos de cada una de ellas, así como el desarrollo global con su ubicación temporal (o propuesta cronológica); es decir, se traduce en papel todo el plan operativo que hace permisible y estandariza la recogida de los datos. Es decir, todo lo aquí especificado deberá concordar con todo el contenido en el Formulario o Expediente experimental que será cumplimentado durante la fase de campo. Como es razonable, el plan seguirá una secuencia lógica y realista respecto al tiempo previsto y a las obligaciones de los investigadores.

A partir de la información presentada en este apartado, es posible anteceder una parte de los costos pues propone las secuencias de los requerimientos en cuanto a material y equipo, y a gastos adicionales propios de la implementación como fase experimental o trabajo de campo.

Finalmente, cabe considerar que los ensayos clínicos se operan en un entorno de estudio controlado, precisamente porque se trata de tener bajo "control" una cantidad notable de variables de confusión; entonces, la sistematización y la rigurosidad operativa (primero traducida en el protocolo y luego durante la implementación el estudio) contribuyen grandemente con este requerimiento.

4.12. Procesamiento y análisis de datos

En este apartado se describe lo que sucederá una vez que la fase experimental ha concluido y los formularios con los datos de la investigación están disponibles. Entonces, se especifica dónde y cómo se procesarán esos datos, y si es necesario recurrir a codificación de las variables (ya sea con código numérico u otro). Asimismo, en concordancia con el tipo de variable aplicada y al amparo de los objetivos del estudio, se propone el análisis estadístico por aplicar.

La propuesta de análisis estadístico será mas o menos exhaustivo según la capacidad y conocimiento del equipo investigador que propone el estudio, en todo caso, el asesoramiento adecuado es permisible para evitar distorsiones importantes. En general, se aplica la estadística descriptiva como una primera aproximación para valorar el comportamiento general de los datos y los resultados de cada variable; luego se procedería con la estadística inferencial, a partir de la aplicación de pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas, según las variables estudiadas analizadas.

Cabe señalar que este es el momento para definir los criterios para la toma de decisión estadística, el nivel de significación o valor alfa, y concordar con el apartado de Variables para estandarizar los

criterios específicos (por ejemplo los que definen eficacia, curación, % de respuesta para atribuir eficacia, etc).

4.13. Aspectos éticos

Todo investigador clínico que se precie debe conocer y respetar las regulaciones locales e internacionales en el ámbito de las consideraciones éticas para experimentación en humanos; bien sea la Declaración de Helsinki con sus revisiones y otros documentos afines. A la vez, todo protocolo de investigación clínica que se precie deberá ser sometido a valoración exhaustiva por un Comité de Bioética, quien tendrá la tarea de pronunciarse -con conocimiento de causa- en torno al marco ético en que se propone la investigación y su desarrollo.

Uno de los principios éticos fundamentales aplicados a la investigación en humanos se refiere al consentimiento informado obtenido de las personas que van a participar en el ensayo. Este es un documento que debe aparecer anexado a todo protocolo, y una copia debe entregarse a cada posible participante.

Por otra parte, un pilar ético importante implica la utilidad y beneficio científico y social que conlleva toda investigación y su desarrollo; es decir, no se ajustan a la Etica y Moral aquellas recomendaciones favorables, emitidas por Comités, de protocolos metodológicamente inadecuados, con objetivos incongruentes o que proponen participaciones que no generan beneficio a los participantes o a la sociedad. Otros aspectos éticos relevantes se refieren a la idoneidad del investigador para implementar la investigación propuesta (especialidad médica más afín al estudio), la reputación intachable de los investigadores, la indudable seguridad y eficacia de la intervención experimental, la mínima afectación a la calidad de vida durante el proceso, los factores económicos que influyen en las compensaciones para los pacientes y, finalmente, los principios éticos propuestos al conducir la investigación.

A) Consentimiento Informado

Para todo y cada uno de los casos, siempre debe aclararse que la exposición a la intervención experimental es un acto libre y voluntario de participación, y que la persona podrá retirarse cuando así lo desee sin menoscabo de atención médica u otras opciones.

Se cuenta con atributos estándares que debe presentar todo consentimiento informado: *la información, la comprensión y la libertad de participación*. Por lo tanto, la información contenida en el consentimiento informado debe ser absolutamente clara y veraz al explicar en qué consiste el estudio o ensayo, con instrucciones claras de las tareas u obligaciones del paciente en caso de aceptar como voluntario; y naturalmente, todo en un lenguaje comprensible para las personas (no son científicos). Una información incompleta deja de ser veraz.

Generalidades o información particular que debe ofrecer el Consentimiento Informado es:

- I. Propósito de la investigación, duración de la misma y descripción de los procedimientos. Con especial detalle cuando se trata de proyectos de investigación experimental.
- II. Descripción de los posibles beneficios directos e indirectos para el participante de la investigación.
- III. Descripción de los riesgos de cualquier naturaleza y directos o indirectos que puedan suscitarse de la participación en el estudio.
- IV. Procedimientos o tratamientos alternativos, y expresamente citar si alguno de ellos sería más ventajoso que el experimental que ahora se ofrece. Esto contribuye a asegurar una participación voluntaria.
- V. Aseguramiento expreso de la confidencialidad de su identidad particular y de sus registros clínicos
- VI. Aclaración de la existencia de compensaciones adicionales o aseguramiento de tratamientos disponibles si ocurriera algún daño, y como recurrir a estas opciones en caso necesario.
- VII. Presentación del investigador y sus colaboradores, y aclarar a quien se contactará si desea consultar cualquier asunto sobre la investigación.

VIII. Declaración expresa de que si no desea participar no conlleva pérdida de beneficios de cualquier índole; y de igual forma, que su retiro en cualquier momento es permitido y tampoco traerá sanciones o perjuicios de cualquier tipo.

El formulario debe de ser leído al sujeto o al representante legal, y se debe aclarar en todos sus extremos antes de proceder con las firmas. Además, un testigo firmará que le fue presentado completo el consentimiento informado y le fueron aclaradas todas las dudas al paciente antes de firmar.

4.14. Consideraciones prácticas

En este apartado se anotan todas aquellos tópicos de interés práctico, como las responsabilidades de los investigadores y de su equipo de colaboradores. Asimismo, se presenta información de interés operativo, por ejemplo: disposiciones temporales y de distribución-devolución de formularios cuando son estudios multicéntricos, participación temporal de otras entidades en aspectos específicos de la investigación, financiamiento particular u otras contribuciones, convenios o compromisos con terceros para implementar la fase experimental, temporalidades para informes preliminares o finales, condiciones de publicación de los resultados, etc.

4.15. Referencias bibliográficas

Es procedente uniformar las citas de acuerdo con los sistemas que gozan de aceptación internacional, tal como se sugiere para las publicaciones biomédicas. A nivel local, la revista Acta Médica Costarricense (1998) publicó una recopilación de recomendaciones al efecto, muy adecuadas.

4.16. Anexos y apéndices

Aquí es donde se adjuntan documentos que complementan directamente la información expuesta en el protocolo, a saber:

- ☞ Formulario o cuaderno para recoger datos.
- ☞ Formulario de Consentimiento Informado.
- ☞ Tabla con la distribución de grupos de pacientes (si procede),
- ☞ Procedimientos normatizados de trabajo (una estandarización pormenorizada de los procedimientos y técnicas) -o declaración de preparación en curso-
- ☞ Descripciones de técnicas o metodología operativa o analítica relacionada con las variables objeto de estudio.
- ☞ Certificación del laboratorio fabricante de los productos experimentales respecto a la formulación (principios activos) y su calidad (para medicamentos en fase de experimentación).
- ☞ Manual del investigador, un documento preparado por el promotor o investigador responsable que resume, entre otras cosas, la experiencia anterior con el fármaco experimental y los resultados de ensayos previos (publicados o no), así como instrucciones operativas y de operacionalización de las variables y su validación.

También se incorporan a este apartado otros documentos, entre los que se incluyen los del ámbito administrativo y legal, como son:

- ☞ Autorización para implementar el proyecto de investigación en el sitio escogido, emitida por las distintas autoridades locales (jefe de servicio, director médico, etc).
- ☞ Recomendación favorable emitida por un Comité de Bioética institucional o independiente.
- ☞ Aprobación técnica emitida por un Comité o Comisión de Investigación local.
- ☞ Declaración firmada del compromiso del investigador responsable (respecto de implementar el proyecto, adherirse al protocolo y ausentar un conflicto de intereses, entre otros detalles).
- ☞ Declaración firmada del compromiso de los investigadores colaboradores.
- ☞ Presupuesto.
- ☞ Certificado de póliza de seguro (si procede).

5. CONCLUSIÓN

El propósito fundamental de la guía presentada fue dar a conocer lineamientos simples para la confección del Protocolo de Investigación, con el fin postrero de contribuir a mejorar la calidad de la investigación local y a la evaluación de la misma. Se comenta sobre los apartados requeridos en el marco científico internacional, cuyo cumplimiento fortalece el valor intrínseco de la investigación misma y de los investigados, y constituye un paso que antecede y facilita la preparación de documentos para publicación científica.

Actualmente los profesionales de cualquier área, especialmente los de las ciencias médicas, que complementamos la actividad profesional con la investigación científica en la que participan seres humanos como sujetos de investigación, percibimos la exigencia de la normativa oficial; pero más aún, el requerimiento ético y moral por cumplir los requisitos enumerados.

En estos tiempos, la investigación muestra un crecimiento cuantitativo notable sin embargo, muchas veces esta no va paralela a la rigurosidad científica. No es raro encontrar artículos en publicaciones científicas que, aunque responden a lo que fue inicialmente un protocolo evidentemente no bien estructurado, traducen resultados y conclusiones que no cumplen con los atributos necesarios para sustentar su validez; por lo tanto, se pierde la posibilidad de ser un artículo de gran valor y no logrará credibilidad científica a pesar del esfuerzo realizado.

La sistematización de los requerimientos redundante en el sustento de la investigación, ayuda a evaluar la factibilidad de la investigación propuesta y conlleva beneficios a todas las partes involucradas. Además, conocer los pasos de la investigación como un proceso sistematizado provoca la evaluación cuidadosa de la literatura que nos rodea a diario, permite desarrollar habilidades y actitudes para agudizar el criterio científico y valorar si aquello reportado como investigación científica que se dirige meramente a cumplir requisitos con algún fin particular, o realmente contribuye a incrementar el conocimiento.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Arellano FJ.: Elementos de Investigación. San José, EUNED 1990.
2. Armitage P., Berry C.: Estadística para la investigación biomédica. Barcelona: Doyma 1992.
3. Beaglehole R., Bonita R., Kjellstron J.: Epidemiología Básica. Washington: Organización Panamericana de la Salud 1994.
4. CCSS: Reglamento para la Investigación en los servicios asistenciales de la CCSS. CENDEISSS, Marzo 1998.
5. Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas: Requisitos uniformes para preparar los manuscritos enviados a revistas biomédicas. Acta Médica Cost 1998; 40 (3): 53-60.
6. Commission of the European Communities (CEC): Good clinical practice for trials on medicinal products in the European Community. Pharmacol Toxicol 1990, (3): 61-72.
7. Contrandriopoulos AP y cols: Preparar un proyecto de investigación. Barcelona: SG Editores SA 1991.
8. Daniels W.: Bioestadística. Métodos estadísticos para ciencias de la salud, 3ª edición. México: El Manual Moderno 1990.
9. Day R.: Cómo escribir y publicar trabajos científicos. Washington: Organización Panamericana de la Salud. Publicaciones Científicas 1996.
10. Declaración de Helsinki: Recommendations guiding physicians in biomedical research involving human subjects, adopted by the XVIII World Medical Assembly, Helsinki (jun 1964), amended by the XXIX World Medical Assembly, Tokio (oct 1975), the XXXV World Medical Assembly, Venice (oct 1983), the XLI World Medical Assembly, Hong Kong (sept 1989) y World Medical Assembly, Sommerser West (oct 1996).
11. Kern U.: Problems of generalizations of finding. Regulatory attitudes. Eur Psychiatry 1994: 143-4.
.....sigue
12. Marlasca A.: Introducción a la Ética. San José, EUNED 1997.
13. Méndez C.E.: Metodología de la investigación, 2ª edición. Madrid: McGraw-Hill 1995.
14. Naveillán P.: Participación en Investigación y Ensayos Clínicos: Aspectos Éticos Y Consentimiento Informado. Rev Hosp Clínico U. Chile 1992; 3 (3-4).
15. Pocock S.: Clinical Trials. Avon: The Bath Press 1989.
16. Rebagliato M., Ruiz I., Arraz M.: Metodología de la Investigación en Epidemiología. Madrid: Díaz de Santos 1996.
17. Sáenz-Campos D y cols: El ensayo clínico: investigación experimental, fases de investigación clínica y diseño experimental. Rev Cost Cienc Med 1995: 16: 49-57.
18. Shuster E.: Fifty years later: the significance of the Nuremberg Code. N Eng J Med 1997: 337 (29): 1436 – 1440.
19. Spilker B.: Guide to clinical Trials. New York: Raven Press 1991.

Para cálculo del tamaño de la muestra:

1. Carné X y cols: E cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Barc)* 1989; 92: 72-7.
2. Day SJ, Graham DF: Sample size and power for comparing two o more treatment groups in clinical trials. *Br Med J* 1989; 299: 663-5.
3. Dupont W, Plummer W: Power and sample size calculations. *Controlled clinical trials* 1990; 11: 116-28.
4. Murray GD: Aspectos estadísticos de la metodología de la investigación. *Br J Surg (ed.esp)* 1991; 78: 777-81.
5. Sáenz-Campos D y cols: El ensayo clínico: Protocolos de investigación, cálculo del tamaño de la muestra, información de resultados y consideraciones éticas. (II parte). *Rev Cost Cienc Med* 1996; 17: 56-65.
6. Stolley P, Strom BL.: Sample size calculation for clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 39: 489-90.