

DISEÑO DE UNA TESIS DOCTORAL

I - REDACCIÓN DEL TRABAJO DE TESIS DOCTORAL

La redacción del trabajo de Tesis debe someterse a unas normas prácticas, siguiendo estos criterios:

1. Partes de que consta:

- Introducción.
- Revisión crítica del problema.
- Material y métodos.
- Resultados.
- Discusión de los resultados.
- Conclusiones.
- Bibliografía.

2. Elementos y extensión de cada parte:

No existen unas normas generales sobre la extensión de una tesis y cada una de sus partes, salvo lo que dicta el sentido común y las costumbres. La Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid ha establecido que una tesis doctoral no debe superar las cien páginas, y desconocemos si hay otra Facultad que haya establecido límites a la extensión de una tesis doctoral. Nuestra opinión personal es que una tesis doctoral no debiera superar las 50 páginas; tampoco las supera un excelente artículo de investigación, lo cual redundaría en beneficio de la calidad de las tesis.

Actualmente hay que igualar o superar el tamaño de la tesis del compañero, y se está ya en las 250 hojas de un modo normal, lo cual no deja de ser un disparate solemne y caro, imposible de leer por el tribunal y de controlar su calidad por el doctorando. Hay una cuestión importante que contribuye a aumentar el tamaño de las

tesis, y es la inclusión indiscriminada de toda la bibliografía relacionada con el tema, lo cual carece de mérito en el momento actual, al disponer del Medline, y sería mucho más lógico y práctico incluir sólo una bibliografía verdaderamente seleccionada e importante, aunque se adjunte en un cuaderno aparte toda la bibliografía disponible.

A - LA TESIS DOCTORAL POR APARTADOS

1) Introducción

Con una extensión entre tres y siete folios se debe relatar: tipo de trabajo, propósito del mismo, resumen escueto de las bases racionales o hipótesis del trabajo y objetivos del mismo; si bien el lugar de estos últimos está en el planteamiento metodológico. No se deben hacer demasiadas referencias bibliográficas: sólo las estrictamente necesarias. En ningún caso se pueden incluir resultados o conclusiones obtenidos en el trabajo.

2) Revisión crítica del problema

Puede tener una extensión muy variable, dependiendo del problema a estudiar. Es el apartado más extenso, aunque no debiera serlo. En este apartado se revisan todos los trabajos de investigación realizados sobre este problema, tanto en los aspectos teóricos como de técnicas disponibles para realizarlos.

El resultado final de este apartado nos debe llevar a formular unas hipótesis de trabajo que nos sirvan para formular correctamente los objetivos, así como a establecer el marco teórico del estudio.

Los subapartados en los que debe dividirse la revisión crítica son la consecuencia de las sugerencias del Director de la Tesis, monografías previas sobre temas iguales o similares, y el conjunto de la bibliografía existente sobre el problema a estudiar.

En todo caso, los subapartados se pueden ampliar si surge abundante bibliografía sobre un aspecto nuevo. Una vez decidido, aunque sea de un modo provisional, en el índice de los títulos de los subapartados se distribuye la bibliografía numerada —colocando los números de cada referencia en los sub-apartados en los cuales pueda sernos útil, incluso en varios— y se hace su lectura en el momento de realizar la redacción de ese subapartado. Si al leer un artículo nos parece útil en un apartado en el cual no estaba registrado, se puede incluir.

Los artículos deben citarse con el número que le hayamos asignado provisionalmente, para así facilitar la asignación del número definitivo. Todos los artículos recogidos deben tener cabida en algún subapartado de la revisión crítica y, de no ser así, si abordan un problema importante, se debe crear un nuevo subapartado. Finalmente, los autores se deben de numerar por orden de aparición en el texto, colocando en nuestra lista primitiva el nuevo número al lado del antiguo, para poder repetirlo cada vez que aparezca el número antiguo, ya que ninguna referencia se puede repetir, sin olvidar que la numeración por orden de aparición en el texto se inicia en el apartado de Introducción. Puede parecer enojoso el procedimiento; pero es el más práctico para realizar la redacción del trabajo sin sobresaltos ni dudas. La redacción de este apartado es muy conveniente realizarla en un ordenador, con un procesador de textos, para poder hacer modificaciones en el estilo y poder insertar subapartados nuevos.

Es muy importante seguir un orden en la numeración de los subapartados, que puede ser el siguiente:

A

1.

a.

a’.

2’.

b.

2.

B.....

A

1. II.

Este sinaléptico es el utilizado por G. Marañón en su libro de Diagnóstico Etiológico, y es ampliamente aceptado. En este apartado los autores importantes se pueden citar por su nombre y el año, seguidos del texto de la cita, colocando al final de la misma el número de referencia (al principio, la numeración provisional y, luego, la definitiva). Las citas bibliográficas pueden ser neutras, que no merecen comentario, o ser importantes y discutibles, que se deben discutir en su sentido y significado. Las citas que sólo aportan datos se refieren los mismos con el comentario que merezcan y, si aportan opiniones, se deben señalar como tales y con los datos en que se apoyan.

3) Material y métodos

En el apartado de material y métodos se debe realizar una repetición de lo dicho en el mismo apartado del proyecto, indicando si se ha hecho alguna modificación de las técnicas o matizando algunos aspectos. Se debe recordar que el planteamiento metodológico tiene como finalidad describir el camino que hemos seguido para alcanzar los objetivos propuestos. Los aspectos que debe tratar y los subapartados a incluir son los siguientes:

1. Planteamiento metodológico

En el planteamiento metodológico se deben analizar varios aspectos

importantes:

a) Tipo de estudio o diseño empleado para alcanzar los objetivos, que se refleja en las respuestas a las cuatro preguntas siguientes:

- ¿Cuál es el grado de participación del investigador en el fenómeno clínico investigado? Observacional o intervencionista (experimental).
- ¿Cuántas veces se realiza la observación o medida del fenómeno clínico en el mismo individuo? Una sola vez (estudio transversal) o se repite varias veces la medida en la misma persona (seguimiento o estudio longitudinal).
- ¿Cuál es la posición temporal del investigador respecto al fenómeno clínico estudiado? Estudio retrospectivo de un fenómeno que ya ha sucedido o estudio prospectivo de un fenómeno que aún va a suceder.
- ¿Es un estudio simplemente descriptivo o es un estudio comparativo?

b) Hipótesis: Se debe enunciar una hipótesis por cada objetivo en forma de hipótesis nula con su alternativa clara. Si el trabajo es descriptivo no es necesaria una hipótesis.

c) Objetivos: Deben enunciarse de un modo claro y conciso. Lo ideal es que sea un objetivo único y no es recomendable incluir más de tres objetivos. Se deben sintetizar los objetivos para no divagar.

2. Población a estudiar:

- a) Criterios de inclusión.
- b) Criterios de exclusión.
- c) Características.

a) *Tamaño de la muestra:*

El tamaño de la muestra debe calcularse, aunque sea de un modo rudimentario. Un tamaño suficiente es la garantía de calidad de las conclusiones.

b) Características exigibles a la muestra:

Características de la muestra seleccionada con indicación de edad o grupos de edad, sexo, estadio evolutivo de la enfermedad, signos pronósticos, síntomas salientes u otro rasgo que pueda caracterizar a la población muestral.

c) Tipos de muestreo:

Se incluyen en el planteamiento metodológico del problema para dejar bien claro que el sistema elegido nos va a dar una representación de la realidad lo más verosímil posible.

d) Marco del estudio:

El marco del estudio suele estar condicionado por la población accesible; pero es muy importante describirlo para juzgar la calidad de las conclusiones. Son marcos del estudio clínico: consultas externas, salas de hospitalización, Servicio de Urgencias, estudio poblacional: rural, urbano.

3. Muestra, muestreo y marco del estudio

- a) Fuentes bibliográficas.
- b) Convención de Vancouver.

4. Variables a medir

Las variables forman parte del método o camino para resolver el problema si responden a una pregunta bien sencilla: ¿Las variables elegidas representan adecuadamente el fenómeno que se intenta

estudiar?

a) Tipos de variables y su significación.

5. Técnicas de medida de las variables

a) Instrumentos utilizados en las medidas y técnicas de manejo.

b) Técnicas o procedimientos de laboratorio empleados.

c) Precisión a emplear en las medidas.

6. Evaluación estadística de los resultados

a) Tratamiento de la base de datos con todas las variables y análisis de los resultados.

b) Tratamiento estadístico de los resultados: Los tests estadísticos se deben describir con suficiente detalle para que puedan ser verificados por otro autor, salvo si son muy comunes, que basta con indicar la referencia bibliográfica.

c) Niveles de significación estadística.

7. Tratamiento de la bibliografía

Se refiere este apartado sólo a las fuentes bibliográficas (archivos, Medline, Dialog, Current Contents, etc.) y al modo de tratar la bibliografía en el texto.

4) Resultados

Los resultados se deben describir sin ningún comentario positivo ni negativo, junto con la evaluación estadística de los mismos. Cuando hablamos de resultados nos referimos a cifras absolutas de recuentos en fenómenos cualitativos o a su expresión porcentual y a las medias con sus intervalos de confianza en las variables continuas,

así como a la evaluación estadística de la comparación entre enfermos y controles normales, etc.

El orden que debe seguirse en el análisis de los resultados o en su descripción puede ser el siguiente:

- Valores obtenidos globalmente en los individuos enfermos comparados con los valores homólogos de los controles normales.
 - Distribución de los valores obtenidos por sexos, tanto en los sanos como en los enfermos; comparando ambos sexos entre sí, en sanos y en enfermos. Hombres sanos con enfermos y mujeres sanas con enfermas.
 - Distribución de los valores obtenidos por edades en enfermos y en sanos, estratificados por tramos de edades, por ejemplo, 20-40, 41-60 y >60 años.
 - Distribución de los resultados por estadios evolutivos de la enfermedad.
 - Distribución por todas las estratificaciones que nos aconsejen las variaciones observadas por otros autores en los estudios previos.
 - Correlacionar las distintas variables de todos los modos posibles.
 - Estudiar los tests estadísticos peculiares de cada tipo de trabajo:
- Nuevos tests diagnósticos: Se, Sp, VP+, VP-, W (Peso diagnóstico).
 - Epidemiología: Riesgo relativo, riesgo atribuible, incidencia, prevalencia, tasas corregidas de mortalidad, etc.
 - Terapéutica: Curvas de supervivencia, test de Mantel, etc.

Los resultados se deben clasificar en apartados y subapartados con números y letras, tal como se describe en el apartado B de este capítulo. Esta clasificación debe ser muy cuidadosa, ya que refleja el conocimiento que se tiene del problema investigado.

5) Discusión de los resultados

La discusión de los resultados debe abordar cada uno de los subapartados del apartado anterior, si bien se pueden agrupar algunos por una cuestión de orden práctico, sin eludir ninguno. Se deben resaltar los resultados que, siendo objetivos, son contradictorios con la opinión existente sobre el problema y buscar una explicación de la diferencia observada, bien sea por diferencia en las técnicas o en el planteamiento metodológico y posibles causas de error. La discusión nos debe permitir formular una conclusión positiva o negativa.

6) Conclusiones

Las conclusiones deben ser numeradas y seguir el mismo orden que la discusión de los resultados; pero no deben ser una repetición de los mismos. Cada conclusión es el fruto de la discusión de uno o varios resultados. Las conclusiones deben ser claras y objetivas, y sólo excepcionalmente deben plasmarse en valores numéricos. Las conclusiones deben responder clara-mente a las preguntas que nos hemos formulado en los objetivos iniciales del trabajo, tanto con una respuesta positiva como con una respuesta negativa. Las conclusiones que no tienen nada que ver con los objetivos planteados son unas malas conclusiones.

7) Bibliografía

Este apartado se refiere a la bibliografía que se incluye al final del texto. Sería ideal presentar una bibliografía actualizada; pero seleccionada, como la que aparece en un trabajo de una revista médica de prestigio. Una tesis no debe diferir de otro trabajo científico.

La bibliografía se debe ajustar a las normas de la Convención de Vancouver (1988), las cuales señalan los siguientes aspectos:

— Seguir en el texto la numeración de las citas bibliográficas según

el orden de su aparición.

— Emplear la nomenclatura de abreviaturas de las diferentes revistas, según indican dichas normas.

— Utilizar la sintaxis señalada por la Convención en artículos de revistas, capítulos de libros, compendios, monografías, editoriales, autores colectivos o sociedades científicas u organismos internacionales, artículos de periódicos, etc., según las siguientes normas:

Revistas

1. Artículo de revista científica (si son seis o menos auto-res se señalan todos; pero si son siete o más sólo se señalarán los tres primeros, añadiendo et al.): Ejemplo: Bailar JC, Mosteller F. Guidelines for Statistical Reporting in Articles for Medical Journals. Amplifications and Explanations. *Ann Int Med* 1988; 108: 266-273.
2. Autor corporativo: Ejemplo: International Committee of Medical Journal Editors. Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals. *Ann Intern Med* 1988; 108: 258-265.
3. Artículo sin autor: Ejemplo: Anónimo. Coffe drinking and cancer of the Pancreas (Editorial) *Br Med J* 1981; 283: 628.
4. Suplemento de una revista científica: Ejemplo: Matri AR. Neuropathy of diabetic neurogenic bladder. *Ann Intern Med* 1980; 92(2 Pt 2): 316-318. Otro ejemplo: Frumin AM Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia: demonstration of splenic activity by bone marrow scan (Abstract). *Blood* 1979; 54 (Suppl 1): 26a.
5. Revista científica paginada por número: Ejemplo: Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. *Hosp Pract* 1981; 16 (sept): 24-25.

Otros artículos

13. Artículos de periódicos: Ejemplo: Shaffer RA. Advances in chemistry are starting to unlock mysteries of the brain: Discoveries could help cure alcoholism and insomnia, explain mental illness. How the messengers work. Wall Street Journal 1977 Aug 12:1(col 1), 10(col 1).

14. Artículos de revistas no médicas. Ejemplos: Roueche B. Annals of Medicine: the Santa Claus culture. The New Yorker 1971 sep 4:2066-81.

Se puede poner la referencia a la última página del artículo con los dos últimos dígitos cuando se trata de una cifra de varios, pero es preferible evitarlo si puede crear confusión.

6. Autor personal: Ejemplo: Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. Nueva York: Harper and Row, 1974: 406.

7. Editor (Director), Compilador, Presidente como autor: Ejemplo: Dausset J, Colombani J, eds. Histocompatibility testing. 1972. Copenhagen: Munksgaard, 1973: 12-18.

8. Capítulo de un libro: Ejemplo: Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds, Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: WB Saunders, 1974: 457-472.

9. Trabajo publicado como Proceedings (Actas) de un Congreso: Ejemplo: DuPont B. Bone marrow transplantation in severe combined immunodeficiency with an unrelated MLC compatible. In: White HJ, Smith R, eds. Proceedings of the third annual meeting of the International Society for Experimental Hematology. Houston: International Society for Experimental Hematology, 1974: 44-46.

10. Monografías de una serie: Ejemplo: Hunninghake GW, Gadek JE, Szapiel SV, et al. The human alveolar macrophage. In: Harris CC, ed. Cultured human cells and tissues in biomedical research. New York: Academic Press, 1980: 54-56 (Stoner GD, ed. Methods and Perspectives in Cell Biology; vol 1).

11. Publicación de una agencia (Organismo oficial). Ejemplo: Ranofsky AL. Surgical operations in short-stay hospitals: United States-1975. Hyattsville, Mariland: National Center for Health Statistics, 1978; DHEW Publication no. (PHS)78-1785 (Vital and Health Statistics; series 13:no.34).

12. Conferencia o tesis: Ejemplo: Cairns RB. Infrared spectroscopic studies of solid oxigen (Conferencia). Berkeley, California: University of California, 1965.

B - DEFENSA PÚBLICA DE LA TESIS

La presentación pública de la tesis doctoral ante el Tribunal o Comisión está regulada por el Artículo 10, del R.D.185/1985: «Art. 10. Lectura de la tesis doctoral:

1. Cada miembro del tribunal emitirá, previamente a la defensa de la tesis doctoral, un informe sobre la misma del que se dará traslado al conjunto de sus miembros y que se unirá al expediente.

2. El tribunal, una vez conocidos por todos sus miembros los informes a que se refiere el apartado anterior, se reunirá para decidir si procede la defensa de la tesis doctoral. En caso de que el Tribunal estime que no procede la defensa, interrumpirá la tramitación y remitirá al doctorando las observaciones que sobre la misma estime pertinentes. El Director de la tesis doctoral podrá ser llamado por el Tribunal antes de decidir sobre el trámite a que se refiere el párrafo anterior, a fin de obtener la información que se considere oportuna para fundamentar la decisión. En todo caso deberá ser oído antes de

que el Tribunal acuerde, si lo hace, que no procede la defensa de la tesis.

3. Una vez denegada la realización del trámite de defensa de la tesis doctoral por el Tribunal, o después de su defensa, el doctorando podrá solicitar certificación literal de los informes a que se refiere el apartado 1 de este artículo.

4. El acto de mantenimiento y defensa de la tesis doctoral tendrá lugar en sesión pública durante el periodo lectivo del calendario académico y se anunciará con la debida antelación.

5. La defensa de la tesis doctoral consistirá en la exposición por el doctorando de la labor preparatoria realizada, contenido de la tesis y conclusiones, haciendo especial mención de sus aportaciones originales.

6. Los miembros del tribunal deberán expresar su opinión sobre la tesis presentada y podrán formular cuantas cuestiones y objeciones consideren oportunas, a las que el doctorando habrá de contestar. Asimismo, los Doctores presentes en el acto público podrán formular cuestiones y objeciones, y el doctorando responder, todo ello en el momento y forma que señale el Presidente del Tribunal.

7. Terminada la defensa de la tesis, el Tribunal otorgará la calificación de «apto» o «no apto», previa votación en sesión secreta. A juicio del Tribunal, y habiendo obtenido un mínimo de cuatro votos de sus miembros, podrá otorgarse a la tesis, por su excelencia, la mención de «cum laude», que se hará constar en el correspondiente título de Doctor.

8. La Universidad podrá establecer normas para otorgar otras menciones honoríficas o premios a las tesis doctorales que lo merezcan.»

Los consejos referentes al acto en sí de la presentación y defensa pública son los siguientes:

1. Exposición

La presentación y defensa pública tiene una duración variable de 30 minutos a una hora; generalmente se le comunica al doctorando con cierta antelación el tiempo disponible para la exposición.

La exposición debe centrarse en los aspectos fundamentales: Objetivos, Material y Métodos (planteamiento metodológico, muestras, variables a medir, técnicas), Resultados y lectura final de las Conclusiones, previa autorización del presidente del Tribunal.

Se deben emplear diapositivas para la presentación con un orden lógico y secuencial de los datos más interesantes que dan respuesta a los objetivos planteados. Sin embargo, los datos más salientes deben memorizarse. Las diapositivas presentadas deben leerse enteramente siguiendo un orden, de arriba abajo y de izquierda a derecha; si no tienen información relevante debe prescindirse de ellas.

El doctorando debe recordar que una presentación pública tiene algo de representación teatral, y él es el artista principal; por tanto, debe presentarse como tal con las mejores galas y con seguridad en su discurso, lo cual se consigue ensayando previamente la actuación cuantas veces sea necesario hasta que todo salga bien.

Resulta poco estético en una exposición oral leer notas o papeles de guiones, bajar la cabeza o volver la espalda al público o a la Comisión.

Hay que hablar con naturalidad y seguridad en lo que se dice, mirando al público. Hay que tener la convicción de que muy pocas personas saben más del problema presentado que él mismo y,

además de la convicción, si el trabajo realizado fue serio, debe tener la certeza de ello. Sólo las conclusiones pueden ser leídas, al final, y después de solicitar el permiso del Presidente.

2. Discusión

A continuación se inicia la discusión del trabajo con preguntas, objeciones y observaciones por parte de los doctores presentes en la sala y por los miembros de la Comisión. Buena parte de las preguntas son sobre la significación real y práctica de alguna conclusión o sus limitaciones; pero la mayor parte de las observaciones y objeciones se refieren a cuestiones metodológicas.

Las sugerencias y objeciones deben aceptarse o refutarlas con argumentos científicos, y, de hecho, la discusión debe elaborarse pensando en todas las objeciones previsibles.

Un problema embarazoso ocurre cuando no se ha tenido la precaución de fundamentar seriamente cada conclusión o cuando las conclusiones no dan ningún tipo de respuesta a los objetivos planteados. No es un grave problema si las conclusiones van más allá de los objetivos; pero sí lo es cuando no los satisfacen, un buen proyecto de investigación, aunque sea sobre un problema clásico, se puede hacer una tesis excelente, y una presentación impecable realza su categoría.

3. Calificación

Los criterios para evaluar una tesis Doctoral son los siguientes

a) Tener una estructura formal lógica: Introducción Análisis actualizado del problema (Marco teórico d trabajo, hipótesis), Material (muestras), Métodos (Objetivos, Planteamiento, variables a medir y técnicas (medida), Resultados, Discusión de los Resultados y Bibliografía.

- b) Calidad de los objetivos.
- c) Adecuación del planteamiento para alcanzarlos.
- d) Identificación de las variables del estudio.
- e) Coherencia de los resultados.
- f) Coherencia de las conclusiones con los objetivos planteados y con los resultados obtenidos.
- g) Calidad y estilo de presentación de la bibliografía, nunca el número total de referencias bibliográficas.

II - DISEÑO DE UNA INVESTIGACIÓN DE UN TEST DIAGNÓSTICO, PRONÓSTICO O DE FACTOR DE RIESGO

El objetivo del proceso diagnóstico es reducir nuestra incertidumbre de las fases iniciales a la mínima duda razonable; pero, si usamos sin discriminación tests diagnósticos no evaluados adecuadamente, cada vez que nos suministran información errónea, aumentan nuestra incertidumbre en vez de reducirla. Por esta razón, evaluar la eficiencia de un test diagnóstico es una importante tarea científica que nos desafía continuamente.

Los pasos en el estudio de un test diagnóstico son:

1. Determinar si hay necesidad de un nuevo test diagnóstico.
2. Definir los rasgos de la muestra a estudiar.
3. Buscar un patrón de comparación o patrón estándar, por ejemplo, la histopatología en el cáncer.
4. Posibilidad de aplicar ambos métodos — patrón estándar y nuevo

test— de un modo ciego en todos los casos.

5. Estimar el tamaño de la muestra para un 95 por 100 de confianza.

6. Completar el estudio en una muestra adecuada.

7. Publicar los resultados con la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo, y en el caso de tests expresados en valores numéricos continuos con realización de curvas ROC y cálculo de pesos diagnósticos.

Un test diagnóstico ha de tener una serie de características que le permitan su futura aplicabilidad clínica: ser de realización rápida y si es posible automatizable, seguro en sus predicciones, simple en la técnica, indoloro y no peligroso para el enfermo, perfectamente factible con los medios disponibles, o en caso contrario hay que simplificar la técnica, y poco costoso.

Un test puede ser un predictor estadístico de enfermedad actual (test diagnóstico), futura (factor de riesgo) o de evolución futura de una enfermedad (factor pronóstico).

El objetivo suele ser único y bien fácil de definir: determinar la eficacia de un test diagnóstico en su triple vertiente aplicativa y expresada en términos de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo, eficacia y peso diagnóstico.

Las variables que deben medirse son: variable predictora, que es el resultado del test, positivo o negativo, y la variable dependiente, que es la enfermedad para cuyo diagnóstico se investiga el test. Es necesario tener un estándar de referencia para el diagnóstico correcto de los casos, por ejemplo, el diagnóstico histológico de un tumor cuando se investiga un marcador tumoral o el aislamiento de la bacteria causal cuando se investiga un test diagnóstico de una infección.

Los resultados del test o variable predictora pueden ser:

1. Dicótomos: positivo/negativo.
2. Categóricos: +, ++, +++.
3. Numéricos de variación continúa.

Esta última situación es la más frecuente y exige establecer unos valores normales con más de un criterio. La variable resultado o dependiente es:

- a) En la mayor parte de las ocasiones dicótoma: enfermedad/no enfermedad, curación/no curación, complicaciones/no complicaciones, cronicidad/no cronicidad, secuelas/no secuelas.
- b) Puede ser categórica: Enfermedad grave, leve o mínima.
- c) Puede ser numérica: por ejemplo, la reacción de Mantoux y enfermedad tuberculosa o la relación de masa tumoral; sin embargo, en los tumores no se ha alcanzado este objetivo, pero sí en las enfermedades infecciosas en donde el título de anticuerpos se relaciona con la gravedad de la infección.

En el diseño se suele emplear el tipo de estudios de casos y controles, con inclusión de casos tomados al azar en un muestreo probabilístico, o en una enfermedad rara se puede emplear un planteamiento de muestreo no probabilístico consecutivo. El estudio se debe hacer ciego: no se puede conocer si es un caso o un control cuando se realiza el estudio del test. Cuando se conozca el resultado definitivo del estándar oro se contrasta con el resultado del test.

Se deben incluir, en alguna fase del estudio, como dobles controles a casos de enfermedades cuya clínica puede confundirse con aquella para la cual se investiga el test, y en la evaluación considerarlas como casos controles, para saber si discrimina entre la enfermedad

problema o variable dependiente y las enfermedades afines, las cuales en el caso de ser positivas se convertirían en perturbadoras de la especificidad.

Un buen test debe dar resultados positivos en un alto porcentaje de casos de la enfermedad, y negativos en los casos normales o en los portadores de otras enfermedades. La especificidad y la sensibilidad no son fenómenos cualitativos inherentes al test, sino características cuantitativas definidas matemáticamente.

Se pueden emplear diseños de estudios transversales para conocer la capacidad de discriminación de un test en la población general; pero son muy costosos y tienen poca eficacia. Los casos serían los enfermos y los controles todos los sujetos normales. Esta modalidad de planteamiento tiene una aplicación concreta en el estudio de un test que se quiere utilizar en el diagnóstico precoz de enfermedades entre la población general o previamente seleccionada por otros criterios.

El diseño de cohortes tiene una aplicación insustituible en el estudio de los factores de riesgo, factores pronósticos, complicaciones, etc. Todos los aspectos del diseño de cohortes en el estudio de los factores de riesgo se analizaron previamente en el apartado de estudios epidemiológicos. Su principal aplicación es en los casos de tests dudosos o con positividades claras en ausencia de la enfermedad, la cual puede manifestarse posteriormente, dejando de ser un falso positivo.

III - DISEÑO DE LA INVESTIGACIÓN DE UN FÁRMACO O DE UNA TÉCNICA TERAPEUTICA

En este apartado nos vamos a referir fundamentalmente a la investigación de un fármaco antiblástico, cuyo desarrollo me-

todoológico no paralelo a su eficacia es un paradigma en medicina clínica que se emplea como modelo en el desarrollo de los nuevos fármacos en otros campos de la clínica.

En la investigación de un nuevo fármaco hay un aspecto nuevo respecto a los diseños precedentes: se trata de la intervención experimental sobre una situación patológica para tratar de modificarla, por lo cual en su diseño intervienen más factores. Hay una variable independiente, que es el fármaco; una variable dependiente, que es el resultado terapéutico: la curación, mejoría, alivio, etc.; y una variable interviniente, que es la enfermedad. El tipo de variable enfermedad condiciona el tipo de variable dependiente a valorar, que es diferente en una enfermedad aguda (síntomas y su duración, curación, mortalidad), enfermedad crónica estable (síntomas, complicaciones, supervivencia) y enfermedad crónica variable (curación, supervivencia, intervalo libre de enfermedad). El diseño experimental incluye la descripción de la intervención propuesta y el control de la intervención.

Una vez desarrollado un fármaco que es activo en un modelo experimental se determina la dosis máxima tolerada en los animales de laboratorio: ratón, rata, hámster, perro, mono. En estos animales se investiga la toxicidad funcional y la estructural, biotransformación, concentración en órganos y tejidos, así como las vías de eliminación. Generalmente se ensaya en más de un animal, y aún así puede tener tolerancia y toxicidad no extrapolables al hombre. La dosis se expresa en metros cuadrados de superficie por correlación.

A- OBJETIVOS:

La investigación de nuevos fármacos se hace en una serie de es secuenciales cuya diferencia está marcada por los objetivos se persiguen en cada momento.

Fase 0: Es la fase experimental preclínica.

Fase I: El objetivo general es la seguridad del uso del fármaco en seres humanos. Para conseguir ese objetivo general hay e determinar:

- Dosis máxima tolerada en humanos
- Toxicidad aceptable o tolerable.
- Dosis máxima eficaz.

En esta fase no se desprecian los resultados terapéuticos, pero no es el objetivo fundamental ni primario.

Fase II: El objetivo general es determinar eficacia y toxicidad, contrastándolas para evaluar si los resultados terapéuticos compensan los negativos efectos tóxicos y si está justificado continuar con el ensayo de este nuevo fármaco. Para alcanzar este objetivo general es necesario conocer la eficacia del fármaco para producir remisiones de la enfermedad, tipo de enfermedades, tumores específicos, casos especiales, duración de la supervivencia y efectos tóxicos generales y específicos.

Fase III: El objetivo general de esta fase es conocer la eficacia comparativa y la seguridad del fármaco. Hay que saber si es mejor o inferior a otros fármacos ya en uso, con las ventajas e inconvenientes. Los objetivos a alcanzar son:

- Eficacia comparativa.
- Superioridad frente a otros fármacos.
- Elaborar el prospecto del futuro medicamento.

Fase IV: Esta fase de la investigación se realiza con el producto ya comercializado; por eso se llama fase post-mercado, y los objetivos que se persiguen son:

- Interacción con otros fármacos.
- Efectos en grupos especiales.
- Toxicidad marginal.
- Nuevas indicaciones (a confirmar en un estudio en Fase II).
- Vigilancia permanente post-venta.

Todo medicamento debe ser sometido a una vigilancia permanente post-venta para detectar precozmente la aparición de efectos tóxicos peligrosos e indeseables. Gracias a esta vigilancia se retiran del mercado cada año varios medicamentos con eficacia terapéutica acreditada, especialmente después del desgraciado accidente de la talidomida.

B - VARIABLES A MEDIR

Las variables a medir dependen de la fase de investigación del fármaco.

Fase I: La toxicidad es la variable más importante a medir; pero, como no se pueden enumerar todos los tipos posibles de toxicidad, se pueden señalar unos criterios generales. Hay que centrar la atención en las funciones vitales del individuo: cardíaca, respiratoria y cerebral, así como en aquellos efectos tóxicos ya detectados en la fase experimental y en las funciones orgánicas importantes a corto plazo: renal, hepática, médula ósea. Los efectos tóxicos tienen más probabilidades de ocurrir en aquellos órganos y tejidos en los cuales alcanza más concentración el fármaco o en aquellos en los cuales se metaboliza o por los que es eliminado.

Fase II: Las variables a medir en los estudios en Fase II, concierne al efecto tóxico al cual se pueden aplicar los mismos criterios señalados para la Fase I y los referentes a la eficacia terapéutica. La eficacia terapéutica de un fármaco se puede medir por:

La superficie corporal se calcula por la fórmula:

$$S = T 0,725 \times P0,425 \times 71,84 \times 10^{-4}$$

Habitualmente, la experimentación en humanos se realiza grandes garantías de conocimiento farmacológico del protocolo y se inicia con una dosis que es un tercio de la dosis más tolerada en el animal de laboratorio.

1. Parámetros clínicos: síntomas, signos clínicos e instrumentales o de laboratorio: marcadores, aglutininas, pruebas funcionales.

2. Medida de la anomalía típica de la enfermedad: tamaño del tumor, glucemia basal, fenilcetonuria. En el caso del cáncer se mide el tamaño del tumor, marcadores tumorales, tiempo de supervivencia, remisión completa y duración del intervalo libre de enfermedad.

Fases III y IV: Las variables a medir son las mismas que en la Fase II; en la Fase IV se añaden las específicas de los grupos especiales y la toxicidad marginal.

C - PLAN DE SEGUIMIENTO

Se debe relatar en el diseño cuáles son los estudios basales mínimos para evaluar las variables y los controles periódicos a realizar con una periodicidad perfectamente homologable en el tiempo y en el tipo de estudios para todos y cada uno de los enfermos. Hay que homologar los modos de realizar las medidas, especialmente cuando las realizan distintas personas. Hay que realizar una monitorización de los datos y un control permanente de calidad.

D- CUMPLIMIENTO DEL PLAN PROPUESTO

No es suficiente, aunque es necesario realizar un control riguroso de la administración del fármaco. Especialmente en los estudios en Fase I hay que realizar una monitorización sanguínea y urinaria de

los niveles del fármaco diariamente para comprobar si los niveles sanguíneos se corresponden con la dosis administrada, y en cualquier fase es necesario realizar algún tipo de monitorización del nivel endógeno del fármaco.

E - MUESTRAS Y MUESTREO

Las muestras y el muestreo dependen de la fase de la investigación, siendo la población objetivo enfermos con procesos específicos, claramente identificados, y generalmente reclutados en el marco accesible de un hospital concreto.

Fase I: Los estudios en Fase I se realizan en la mayor parte de los fármacos sin toxicidad conocida en voluntarios normales y sanos. Pero determinados fármacos como los antitumorales se experimentan en enfermos cancerosos avanzados e incurables en los cuales se han agotado por lo menos dos líneas de prioridad terapéutica, excluyendo a los individuos de edades muy jóvenes y sobre todo muy avanzadas, con una esperanza de vida superior a 30 días y con un status performance bajo (mal estado general). Siempre cabe la posibilidad de obtener una respuesta terapéutica que beneficiaría a un enfermo ya perdido; a cambio de esa posibilidad prestaría un servicio a la comunidad con un riesgo mínimo o nulo. En general, para los ensayos de esta fase no es necesario un sorteo al azar de los casos y la cifra necesaria para el estudio es mínima (10 a 20 casos).

Fase II: En esta fase hay dos posibilidades:

a) Estudios en enfermos muy raros o con formas clínicas raras, en cuyo caso no hay otro camino que incluir todos los casos vistos de un modo consecutivo, sin selección alguna.

b) Enfermos con casuística abundante, en cuyo caso la muestra se debe seleccionar al azar entre los casos vistos. Generalmente se incluyen entre 60 y 75 casos en un estudio de este tipo, pueden

compararse los resultados con controles históricos o con controles simultáneos tratados con una terapia convencional. Es muy importante determinar la toxicidad, y por esa razón raramente se hacen ensayos ciegos para un mejor seguimiento de los enfermos.

Un medicamento debe someterse a varios estudios en Fase II en distintos hospitales antes de someterlo a experimentación en Fase III. De esta fase deben surgir indicaciones concretas y específicas del medicamento, por ejemplo, cáncer de mama o cáncer de pulmón.

Fase III: Es un estudio comparativo al azar centrado en casos específicos con una indicación concreta. El número de casos incluidos en esta fase ha de ser grande y debe haber más de un estudio. En esta fase comparativa se debe emplear un muestreo al azar, tanto de los casos como de los controles, los cuales reciben un placebo u otra medicación acreditada, con una técnica de ciego o doble ciego: médico evaluador de los resultados y enfermo sometido al ensayo deben ignorar quién recibe la medicación a ensayar y quién recibe la terapia convencional. Una vez cerrado el ensayo y conocido el resultado de cada caso se procede a identificar la medicación que ha recibido cada individuo para asignarlo a cada grupo: terapia de ensayo o terapia convencional.

Fase IV: En los estudios en esta fase se sigue el mismo procedimiento que en la Fase III en grupos de edad específica, en diferentes razas y en grupos raros de enfermos. Si en los estudios en esta fase se descubre una nueva indicación del fármaco es necesario realizar nuevos ensayos en Fase II con la finalidad de determinar los límites de la nueva indicación.

F - CONSENTIMIENTO

En los estudios experimentales de nuevos fármacos es necesario tener el consentimiento del enfermo y de las correspondientes

Comisiones Científicas del hospital y de Sanidad. Y más importante que estas autorizaciones, es necesario atenerse a las normas éticas de respeto al enfermo, como ser humano que es. Sin embargo, no puedo sustraerme a comentar que un ensayo terapéutico controlado realizado por médicos sensatos y responsables suele ser menos peligroso que el ejercicio rutinario de la medicina. Cuando se administra un tratamiento sintomático con una inocente aspirina para paliar una cefalea de repetición, sin más estudios, puede ser mucho más peligroso para la vida del enfermo que un ensayo terapéutico, pues detrás de la banal cefalea puede haber muchas enfermedades curables que no se diagnostican ni resuelven con una inocente aspirina.

Es necesario escribir un documento de información de los posibles riesgos, con el cual se incluye el consentimiento, que ha de firmar libremente el propio enfermo.

G - DISEÑO DEL PLAN DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

La descripción y diseño del plan de intervención son los elementos específicos de la investigación experimental de un nuevo fármaco. Este rasgo intervencionista es el que le confiere la condición experimental a este tipo de estudios. Consta de una serie de elementos que difieren según la fase del estudio.

1. Descripción y plan terapéutico: dosis, vía, frecuencia y modo de administración. En los estudios en Fase I se emplea el criterio de iniciar el ensayo con un tercio de la dosis máxima tolerada en los animales de experimentación, y se produce un escalamiento ascendente de la misma hasta alcanzar la dosis máxima tolerada en el hombre. El escalamiento de las dosis se realiza según las escalas de Fibonacci a partir de 1/10 ó 1/30 de la DL10 equivalente del ratón.

2. Modo de realizar el estudio: El modo como realizar la in-

intervención terapéutica es el problema más importante en este tipo de investigación.

a) Estudio abierto con los individuos seleccionados o no al azar, y que en la mayoría de los casos el muestreo es consecutivo, pero en el cual tanto el médico como el enfermo saben quién recibe cada medicación. Este tipo es el único posible en los estudios en Fase I y en la mayoría de los estudios en Fase II.

b) Estudio ciego sencillo en el cual los casos se sortean al azar para recibir la medicación a experimentar o la convencional o un placebo, y el médico conoce quién recibe cada medicación. Este procedimiento tiene el inconveniente del componente subjetivo del médico, el cual, interesado en el éxito de la nueva medicación, interpreta más favorablemente los casos tratados con ella. Este tipo de estudio se realiza en los ensayos en Fase II (opcional) y es el mínimo posible en los en-sayos comparativos en Fases III y IV.

c) Estudio doble ciego que se realiza asignando letras o números a cada envase de medicación a ensayar y medicación control (placebo o convencional), y cuyo contenido real debe constar en un documento en manos de una tercera persona y sorteando el envase que va a recibir cada enfermo. Debe haber un número igual de envases de ambos fármacos para que todos los individuos incluidos en el estudio tengan la misma probabilidad de recibir una u otra medicación. Una vez evaluada la respuesta terapéutica se identifica el tipo de medicación recibida por cada caso y éste se asigna a la serie correspondiente para la evaluación global de los resultados de cada serie. En esta situación, ni el enfermo ni el médico conocen la medicación que recibe cada caso, y la evaluación de la respuesta terapéutica individual es más objetiva.

H - CONTROLES

En los estudios en Fase I no son necesarios los controles. Como

controles en los ensayos en Fases II, III y IV, se deben emplear enfermos que cumplan los mismos requisitos que los del ensayo, pudiendo ser que se encuentren en el mismo estadio evolutivo de la enfermedad. Se emplean en circunstancias especiales placebos en Fases II, III y IV; pero tienen el grave inconveniente ético de privar a unos enfermos de posibilidades terapéuticas que el médico no puede negarle, y para evitar esta situación se han ideado varios procedimientos.

I - CLASIFICACIÓN DE LOS DISEÑOS DE INTERVENCIÓN

- a) Se emplea un grupo único de enfermos cuyos resultados se comparan con controles históricos.

- b) Dos grupos de enfermos, que es la forma más habitual, con diseños paralelos para enfermos y controles o en la modalidad crossover: durante un periodo de tiempo reciben una medicación A, y durante un tiempo igual reciben una alternativa. Con este procedimiento cada enfermo es el control de sí mismo; pero tiene el inconveniente de su difícil evaluación en las enfermedades crónicas.

- c) Diseño por pares de casos y controles históricos.

- d) Diseños secuenciales de administrar: por ejemplo, ciclos alternativos de quimioterapia MOPP y ABVD para el tratamiento de la enfermedad de Hodgkin que tan buenos resultados ha dado, con la modalidad: MOPP - ABVD - MOPP — ABVD — MOPP — ABVD.
Hay otra posibilidad y es el diseño: MOPP x 6 y después ABVD x 6, que no ha sido tan efectiva.

- e) Otra modalidad es el empleo de grupos múltiples de enfermos para evaluar por separado grupos pronósticos de enfermos, con dos inconvenientes importantes:

1. Se requieren muchos enfermos.
2. Son de evaluación mucho más difícil.

J - ESTUDIOS INTERVENCIONISTAS DE TIPO EPIDEMIOLOGICO

Se suelen ajustar a un estudio de cohortes con casos y con-troles, o con dos cohortes independientes, sobre una de las cuales se actúa con una intervención que se supone modifica la incidencia de una enfermedad: por ejemplo, la fluoración de las aguas para disminuir la caries, o la sal iodada para disminuir la incidencia de bocio, o para modificar un factor de riesgo, como la administración de aceite de oliva para aumentar los niveles séricos de HDL. También se pueden realizar estudios de casos y controles expuestos o no expuestos a una intervención, si bien este tipo de estudios tiene mucho menos valor científico.

IV - LAS VARIABLES

Son las características de los sujetos del estudio que se deben medir o contar en la investigación. Cada individuo se diferencia de otro por una serie de características cualitativas o cuantitativas: a esas características las denominamos variables. Las variables son todos los conceptos operacionales, y la mayor parte de las investigaciones clínicas son conducentes a comprender por qué varían las funciones orgánicas en una determinada situación clínica y por qué aparece ésta.

1. Las variables que se refieren a fenómenos no apropiados para ser cuantificables a menudo pueden ser medidas clasificándolas en categorías; son las variables categóricas, que pueden ser de tres tipos:

a) Variables dicótomas: son las variables categóricas en las cuales

sólo hay dos valores posibles: Hombre/Mujer, Sano/Enfermo, etc.

b) Variables nominales: son las variables categóricas que no implican un orden en la clasificación; por ejemplo, provincia de origen: Lérida, Granada, o los diversos fenotipos del grupo sanguíneo ABO (A, B, AB, O). Las variables nominales tienen un carácter cualitativo y absoluto que los convierte en fáciles de medir, pero las opciones de análisis estadístico son limitadas.

c) Variables ordinales: son variables categóricas en las cuales la clasificación implica un orden de intensidad definido, con intervalos que no son cuantificables. Por ejemplo: dolor leve, moderado y grave, o bien, estadio evolutivo de una enfermedad: estadio I, estadio II, etc.

2. Variables numéricas, en las cuales hay intervalos perfectamente cuantificables. Hay varios tipos de variables numéricas:

a) Variables continuas: son fenómenos que se pueden contar o medir con una escala numérica continua, como la talla, la glucemia, etc., y se les denomina variables discretas si tienen un número limitado de valores; por ejemplo, el número de cigarrillos consumidos por día.

b) Variables continuas de proporciones o razones, tal como un porcentaje, las cuales son consideradas óptimas por los estadísticos.

Las variables pueden ser atributos del individuo estudiado (peso, talla, glucemia, etc.) o ser variables activas creadas artificialmente por el investigador (fármaco A/fármaco B).

En un estudio analítico, si se investiga la relación entre dos o más variables para predecir unos resultados o inferir una causalidad, la variable que precede a la otra se llama variable predictora o independiente, y a la variable resultante se le llama dependiente.

Esta condición de independencia o dependencia es relativa y propia de cada estudio concreto. En un estudio observacional puede haber varias variables independientes y varias dependientes. Las variables independientes o predictoras, cuando son múltiples, pueden influir de un modo perturbador sobre los resultados, y se les denomina perturbadoras o intervinientes. Para eliminar su efecto hay que corregir los resultados para las mismas o emplear análisis multivariable.

La variable predictora o independiente en un estudio experimental (terapéutico) es el tratamiento efectuado (intervención), y en el estudio de un método diagnóstico es el resultado del test (+/-). La variable dependiente en el estudio experimental (terapéutico) es el resultado del mismo (curación, alivio de los síntomas, etc.); en este caso también la denominan algunos autores, variable de criterio o variable de respuesta, y en la investigación de un medio diagnóstico es la presencia o ausencia de enfermedad.

A - MEDIDA DE LAS VARIABLES

La medida de las variables consiste en traducir a números los fenómenos observados para poder someterlos a un tratamiento estadístico. La validez externa de un estudio depende en una buena parte del grado en que las variables diseñadas para el estudio representan los fenómenos de interés, y la validez interna depende de cómo las medidas efectuadas representan a estas variables. En cualquiera de estos aspectos puede haber errores: así, puede haber errores de muestreo y de medida. El acto material de la investigación clínica es medida de variables. Si no hay una objetivación de los fenómenos clínicos para su medida o cuantificación, no es posible la investigación clínica. Si no existe un procedimiento o instrumento objetivo de medida o cuantificación debemos crearlo y validarlo antes de iniciar la investigación.

1. Tipos de variables:

a) Variables numéricas, cuantificables en una escala aritmética: por ejemplo, la talla, el peso. Se las denomina variables discretas si tienen un número entero de valores, por ejemplo, el número de hijos, el número de plaquetas, etc.

b) Variables continuas de proporciones o razones, tal como un porcentaje.

c) Variables categóricas: Se refieren a fenómenos que no se pueden cuantificar ni medir y pueden ser dicótomas, nominales u ordinales.

- Variables dicótomas cuando tienen sólo dos posibilidades: respuesta terapéutica/no respuesta.
- Variables nominales: cuando no se pueden ordenar: por ejemplo, grupos sanguíneos A, B, AB, O.
- Variables ordinales: como el dolor grave, moderado o leve, el estadio evolutivo de una enfermedad, etc.

2. Escalas y condiciones de las medidas.

Los datos obtenidos en una investigación son las variables de la misma. Tanto si se emplea en la medida de las variables una escala aritmética normal como si se hace en rangos o categorías, éstas deben estar muy bien definidas. La escala de medida es un elemento muy importante de la investigación y no puede improvisarse o definirla a posteriori. Vamos a revisar cada variable y sus escalas de medida:

a) Variables numéricas:

Las variables numéricas, expresadas en escalas continuas, son las más sencillas; pero es necesario establecer de un modo claro la precisión de la medida antes de iniciar el estudio para evitar graves problemas en el momento de la evaluación, así como las técnicas de

medida, y cuántas veces se va a efectuar la medida en cada caso para dar por válido un valor de medida. Algunos ejemplos nos van a servir para aclarar este problema. Por ejemplo, si intentamos estudiar la edad de la menarquia en una población de un modo retrospectivo, debemos definir si vamos a tomar sólo cifras enteras de años o fracciones de años y qué vamos a hacer cuando una mujer nos conteste «entre los 11 y 12 años». Otro ejemplo: si medimos la tensión arterial en un grupo de 500 individuos, es necesario definir si vamos a emplear un instrumento de Hg por su mayor precisión o un instrumento anerode, y si en la escala vamos a tomar milímetros o sólo los centímetros, cuántas veces se va a medir en cada sujeto y cuál o cuáles valores se van a considerar válidos, si se va a tomar con el individuo sentado o acostado o de ambas formas. En las determinaciones de laboratorio, las medidas se deben realizar como mínimo por duplicado y si la variabilidad es grande por cuadruplicado. También es necesario revisar si las unidades de medida se adaptan a los estándares internacionales y verificar en qué unidades se han publicado trabajos de problemas similares. La talla y el peso son de medida bien sencilla; pero puede plantear problemas el uso del sistema métrico decimal u otro sistema, y si se expresan los resultados en milímetros o centímetros y en gramos o kilogramos respectivamente, despreciando los decimales.

Las variables numéricas toman los valores de tres tipos distintos de escalas de medida:

- Escalas de intervalo en las cuales se representan por números los posibles valores de la variable que señalan la diferencia numérica de un valor a otro, pero difieren en las unidades de medida y en el origen de la medida: por ejemplo, la temperatura en grados C ó F.
- Escalas de relación medibles con números continuos y un punto cero: por ejemplo, el peso en kilogramos, la talla en centímetros.
- Escalas absolutas, que son iguales a las numéricas de relación,

pero que se expresan con números enteros: por ejemplo, número de hijos, número de hematíes, etc.

Si entre los valores obtenidos se pueden obtener valores intermedios como el peso en kilogramos, puede haber gramos, miligramos, etc. En ese caso se denominan variables continuas, y si no es posible obtener valores intermedios se habla de variables discretas: por ejemplo, número de hijos, número de cigarrillos, etc. Una situación especial es la cuantificación de la enfermedad cancerosa: se suele considerar enfermedad evaluable cuando el tamaño del tumor o tumores se puede medir en dos dimensiones, y la evaluación de la respuesta se realiza de acuerdo con unos criterios bien establecidos por la OMS: remisión completa o desaparición total del tumor, remisión parcial o disminución del tamaño del tumor a la mitad, etc. Concretando, hay que precisar la unidad de medida y las condiciones en que se hace, así como el instrumento empleado en la medida de las variables.

b) Variables continuas de razones o proporciones.

Hay que definir el cero y el cien de la escala y son una excelente cuantificación de fenómenos biológicos y clínicos. Se puede aplicar todo lo dicho sobre variables continuas.

c) Variables categóricas.

Se caracterizan por tener un nombre y una serie de valores no medibles con una escala numérica continua. Simplemente son categorías en las cuales se clasifican las observaciones para separar los diferentes valores de la variable. Se incluyen dentro del apartado genérico de variables categóricas a todas las variables no medibles: nominales, dicótomas y ordinales.

- Variables dicótomas: son las variables categóricas en las cuales hay sólo dos posibles valores en la variable. Dentro de las variables categóricas son las más precisas si se definen bien los límites de las

mis mas. Es un tipo de variable muy habitual en la investigación clínica; por ejemplo, sexo masculino o femenino, test +/-, curación/no curación, muerto/ vivo. Es necesario definir con precisión los términos curación o no curación de acuerdo con criterios internacionalmente aceptables, vivo y muerto, cuándo se considera positivo un test y cuándo negativo sin ambigüedades. No hay ninguna escala de medida ni términos intermedios en los valores finales.

- Variables nominales: son variables categóricas que tienen una información cualitativa y no implican un orden en las distintas categorías. Son muy diversos los ejemplos que tenemos en medicina clínica: grupos sanguíneos: A, B, AB, O; cáncer de pulmón, laringe y cavum; provincia de nacimiento: Sevilla, Toledo y Teruel; trabajadores: manuales, intelectuales, etc.; color de los ojos, etc. Al ser variables cualitativas, no existe ninguna escala de medida y sólo se pueden contar los fenómenos observados.
- Variables ordinales: son variables categóricas en las cuales hay un orden en la clasificación en la que no se puede medir ni especificar la diferencia que hay entre un rango y otro. Siendo variables cualitativas, contienen más información que una variable nominal, aunque limitada, porque requieren un gran componente subjetivo en la clasificación. Por ejemplo, la clasificación del dolor: grave, moderado y leve, es muy subjetiva; pero la clasificación del cáncer en estadios a partir de las categorías TNM es muy objetiva y fiable con las limitaciones de la propia clasificación. Se puede realizar una clasificación ordinal de cualquier enfermedad según la aparición de determinados síntomas y su intensidad. La cuestión es definir bien las escalas del orden; por ejemplo, la clasificación de la evolución de un proceso alérgico en buena, regular y mala, según los criterios de necesidad de medicación sintomática: nunca, algunas veces (menos que antes) o siempre.

3. Precisión.

Depende de la variabilidad del observador, del individuo observado y del instrumento de medida. Para evaluar la precisión nos sirve la desviación estándar de la media de los resultados y el coeficiente de variación ($C.V. = D.S/$ Media), la consistencia en los resultados del test y su repetición, la consistencia interna y la consistencia inter e intraobservador. Hay que realizar comprobaciones de la precisión de una técnica de medida continuamente y de un modo especial en el estudio piloto. Estas se pueden realizar repitiendo la misma persona la medida de una misma muestra varias veces y comprobando el coeficiente de variación, la cual nos da una medida de las variaciones intraobservador.

Cuando la medida de una misma muestra por varios investigadores nos da valores diferentes, su coeficiente de variación es una medida de la variabilidad interobservador. Es necesario realizar curvas de calibración con cada instrumento de medida, haciendo diferentes determinaciones a distintas diluciones; con este proceder se eliminan las variaciones intraobservador, y se pueden determinar las limitaciones del instrumento o la técnica misma.

4. Exactitud.

Depende de la variabilidad del observador, del individuo estudiado y de los instrumentos de medida. Para valorar la exactitud hay que recurrir a los estándares áureos: por ejemplo, para medir la exactitud de un marcador diagnóstico de cáncer, se emplea como estándar áureo el diagnóstico histopatológico. Para medir la exactitud de una técnica de medida de una variable numérica se deben emplear sueros estándar, con una concentración conocida de la sustancia que intentamos cuantificar.

B - ESTUDIO PILOTO

En todo trabajo de investigación serio se debe realizar un estudio

piloto previo con un número de casos que es variable y depende de la importancia del estudio principal a realizar. El estudio piloto, si se incluye un número amplio de casos y se obtienen resultados relevantes, puede generar una publicación científica de resultados preliminares, sin perjuicio de la publicación, o presentación ulterior como tesis doctoral, de los resultados del estudio principal. El estudio piloto es un estudio previo, corto y de ensayo general de todos los medios utilizados en la investigación principal.

1. En el estudio piloto se deben ensayar los sistemas de reclutamiento de los sujetos muestrales y conocer aproximadamente los individuos disponibles, su deseo de participar en la investigación y verificar la eficiencia de los sistemas de enrolamiento.

2. Hay que ensayar los modos de medir las variables y pensar en otras alternativas, controlar el modo como se registran los datos en las historias clínicas, experimentar los cuestionarios que se vayan a utilizar, comprobar qué preguntas difícilmente son inteligibles para los sujetos del estudio, las molestias ocasionadas por las técnicas usadas para medir las variables y modos de mejorar el estudio.

3. Si la muestra es algo más grande hay que ensayar la logística a seguir en la realización de las medidas, refinar y validar los instrumentos, y observar el comportamiento de los subgrupos especiales.

4. Hay que comprobar los sistemas de manejo de los datos: tabulación de los datos y dispersión de las respuestas; esta última nos puede sugerir la necesidad de realizar estratificaciones con nuevas variables no incluidas en el proyecto inicial.

La realización del ensayo general con todos los medios debe poner énfasis tanto en la comprobación del instrumental como en la comprobación de las respuestas del material y recursos humanos implicados en la investigación. Hay que poner especial énfasis en

los casos con dificultades especiales: ancianos, individuos con barreras culturales, enfermos graves. En esta fase de la investigación es muy útil que el investigador se someta a las mismas pruebas que piensa realizar en los demás para conocer mejor los problemas y para dar testimonio y también solicitar la opinión crítica de personas externas al trabajo para conocer si éste va a suscitar serios rechazos de la comunidad científica.

C - CONTROL DE CALIDAD DE LOS METODOS CLINICOS

Sin el control de calidad de todos los aspectos de la recogida de datos y medida de las variables no es posible realizar un trabajo de investigación serio, aunque la calidad final de un trabajo de investigación no dependa sólo de éste, sino de la originalidad de los objetivos y del planteamiento metodológico. Hay que evitar por todos los medios a nuestro alcance que nos falten datos de un caso incluido en el estudio. Cuando la variable que queremos medir en un seguimiento de enfermos es la mortalidad, la pérdida del control de un caso puede deberse precisamente a su fallecimiento y, si se cuenta como caso perdido, modifica seriamente los resultados del estudio. La interpolación, la extrapolación y la eliminación del caso con datos insuficientes son malas soluciones que afectan al resultado final, y la única solución aceptable es diseñar y ejecutar el estudio de modo que se eviten las pérdidas de datos.

Más serio es el problema derivado de obtener datos inexactos o imprecisos por fallos en las técnicas clínicas y de laboratorio o por incorrecto manejo de los datos. Para evitar estas situaciones se recomiendan los siguientes controles:

a) Antes de iniciar el estudio.

Hay que escribir un manual de operaciones en el cual se describe de un modo detallado la forma de reclutar los sujetos del estudio, cómo

se realiza la medida de las variables y todas las técnicas que han de desarrollarse en el estudio. Este manual es necesario, incluso cuando el investigador hace por sí mismo todo el trabajo, y es imprescindible cuando son varios investigadores, para unificar criterios sobre definiciones operacionales del reclutamiento y técnicas de medida, estandarización de instrumentos y formularios, modo de manejar y analizar los datos y sistemas de control de calidad. En esta fase previa hay que realizar un curso o seminario formativo de unificación de técnicas y criterios.

b) Durante el estudio.

Hay que mantener un control y dirección permanente sobre los colaboradores del equipo de investigación, mantener reuniones periódicas frecuentes, repetir las reuniones formativas, presenciar con regularidad el modo de ejecución de las técnicas clínicas y tabular los resultados por las personas que los obtienen.

V - EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE LOS RESULTADOS

A - ASPECTOS GENERALES

Es difícil y arriesgado dar normas generales del tratamiento estadístico de cada problema; pero sí es conveniente que se tengan en cuenta unos criterios generales para clarificar los conceptos básicos, aunque sea a costa de la precisión detallada de otras alternativas posibles.

1) Estadística descriptiva

En las variables de fenómenos cuantitativos o de variación continua se deben dar unas medidas de la distribución por cuartiles y percentiles, tendencia central (media), dispersión de los resultados

respecto a la media (desviación estándar), que nos va a ser de utilidad a la hora de elegir los tests estadísticos a emplear en la estadística analítica o inferencial, así como los intervalos de confianza. En las variables nominales o cualitativas, contabilizables, hay que conocer las proporciones y las distribuciones de frecuencias.

2) Estadística analítica o inferencial

Nos permite comprobar la hipótesis nula de la posible asociación entre dos o más variables, estimar los patrones y la intensidad de la asociación entre dos variables. En la estadística inferencial hay tres etapas claramente diferenciadas:

- a) Observar el patrón de asociación en la muestra.
- b) Calcular la magnitud (medida) de la asociación en la muestra estudiada.
- c) Estimación de la probabilidad de que la asociación observada en la muestra estudiada también existe en la población de la cual esa muestra es representativa (significación estadística, expresada en valor p).

El tipo de tests estadístico a emplear en cada caso depende del tipo de variables que haya que evaluar: dicótomas: tablas 2 x 2, continuas, categóricas, etc. y, si hay más de dos variables, con análisis de la varianza y con el ajuste o corrección de las restantes variables.

Para cada tests estadístico de tipo paramétrico hay una serie de condiciones que es necesario asumir como presentes en cada problema que se intenta evaluar. Son suposiciones o condiciones previas que son necesarios analizar para confirmarlas cuando se decida emplear un test determinado.

Las condiciones que se requieren para los siguientes tests paramétricos, son:

1. Test de Pearson:

- a) La distribución es bivariable normal.
- b) La relación entre las dos variables es lineal.
- c) La escala de medida de las variables es de intervalo o porcentual.

2. Test “t” de Student:

- a) Las variables tienen una distribución normal.
- b) Las dos muestras de casos tienen las varianzas de las dos poblaciones iguales.
- c) Se han seleccionado los casos al azar.
- d) Hay una medida de intervalo o proporción.

3. Análisis de la varianza (ANOVA):

- a) Las observaciones son muestras independientes al azar de una población.
- b) Se emplean medidas de intervalo o proporción.
- c) Las muestras proceden de poblaciones normalmente distribuidas.
- d) Las varianzas de las poblaciones son iguales.

4. Test de regresión:

- a) Los errores no son correlativos.
- b) Los errores tienen una distribución normal.
- c) Hay una varianza constante del término error, y el error tiene una media de cero.
- d) Hay una relación lineal entre las variables independiente y dependiente.

Si no se cumple alguna de las condiciones hay que intentar comprobar en un texto de estadística si es primordial esa condición

o buscar como alternativa un test no paramétrico que permita evaluar los resultados con robustez.

3) Tests paramétricos y no paramétricos

Como norma general, se emplearán los tests paramétricos si las variables:

- a) se refieren a datos medibles con unidades de intervalo regular,
- b) tienen un número de datos elevados, y
- c) una distribución normal.

Se emplearán tests no paramétricos cuando las variables:

- a) se refieren a valores no medibles con unidades de intervalo regular, como las variables nominales, categóricas o por rangos, obtenidas por entrevistas o cuestionarios,
- b) si el número de datos es bajo,
- c) si no tienen una distribución normal.

Hay un uso creciente de los tests no paramétricos en investigación clínica y McSweeney y Katz (1978) resumen las razones para su uso:

1. Los tests no paramétricos no requieren condiciones previas.
2. Los datos pueden no estar dispuestos en forma métrica apropiada, por ejemplo, variables cualitativas no ordenadas.
3. Los datos pueden estar ordenados por rangos.
4. Los datos pueden estar constituidos por muestras pequeñas.
5. Las variables pueden no tener una distribución normal.
6. Puede existir heterogeneidad entre las varianzas de los grupos
7. Puede haber datos dispersos.

4) Límites de confianza

Hay dos razones para que en todo trabajo de investigación se incluyan los límites de confianza de los parámetros estadísticos:

- a) Desde la reunión de Vancouver, de los Editores de Revistas Médicas, es obligatorio incluir en la evaluación estadística de los resultados los límites de confianza para una fiabilidad del 95 por 100 o más.
- b) En una investigación clínica se emplean muestras representativas de la población general de enfermos de una clase, y los parámetros estadísticos se obtienen de la muestra; pero es necesario saber en qué grado se pueden extrapolar a la población general y son representativos de la misma. Los límites de confianza nos indican los valores entre los cuales se encontraría el parámetro estadístico en la población general.

1. Límites de confianza de la media:

La media es uno de los parámetros muestrales más importantes y todos los programas estadísticos de ordenador la calculan de un modo automático, pero no así los límites de confianza. El procedimiento que debe seguirse en su cálculo es el siguiente:

- a) Calcular el error estándar

$$(E.E.): E.E. = \frac{\text{Des. Est.}}{\sqrt{n}}$$

- b) Los límites de confianza para una fiabilidad del 95 por 100, se calculan así:

- Límite superior: Media + E.E. x 1,96

- Límite inferior: Media – E.E. x 1,96

El valor 1,96 es el valor crítico correspondiente a una fiabilidad del 95 %. Si deseamos una fiabilidad del 99 por 100 el valor crítico es 2,576. Ambos valores críticos (1,96 y 2,57) sólo son válidos si el número de casos estudiados es muy elevado (> 200 casos), y en números inferiores de casos es necesario recurrir a las tablas de Gardner (1989) para buscar el valor crítico adecuado.

2. Límites de confianza de un porcentaje:

Un porcentaje es un modo de expresar los resultados de una encuesta descriptiva y también de valorar la sensibilidad, especificidad y valores predicativos de un test diagnóstico, cuyos límites de confianza es muy importante conocer.

Se calculan del siguiente modo:

a) La proporción de individuos que tienen una característica dividida por el número total de individuos de la muestra nos da la proporción o porcentaje:

$$p (\%) = r/n, \text{ entonces } q = 1 - p; \text{ la D.E.} = \sqrt{\frac{p(1-p)}{n}}$$

$$\text{y el E.E.} = \sqrt{\frac{pq}{n}}$$

b) Los límites de confianza, con la corrección de continuidad, se calculan para una fiabilidad del 95 % del siguiente modo:

- Límite superior:

$$\text{porcentaje (p)} + 1/2n + 1,96 \times \sqrt{\frac{pq}{n}}$$

- Límite inferior:

$$\text{porcentaje (p)} - 1/2n - 1,96 \times \sqrt{\frac{pq}{n}}.$$

Lo dicho en el apartado anterior sobre los valores críticos (1,96 y 2,57) es de aplicación en los límites de confianza de los porcentajes.

B - ESTADÍSTICA ANALÍTICA O INFERENCIAL

1) Comparación de variables

La mayor parte de los tests estadísticos se calculan de un modo automático con los paquetes estadísticos disponibles; pero el problema que resta es saber en cada caso qué test utilizar. En estas líneas que siguen se incluye la información que nos puede ayudar en esa difícil tarea de elegir el test estadístico adecuado para cada tipo de investigación.

Cuando se desea evaluar si una variable difiere significativamente en dos poblaciones, o en dos subpoblaciones de una misma población, siguiendo los criterios de Wilson (1985), se usarán los siguientes tests estadísticos:

1. Si la población de la que se obtiene la muestra tiene una distribución normal:

a) Se emplea el test “t” de Student con las correspondientes variaciones, cuando se comparan sólo dos variables bien sean de dos grupos independientes o apareados.

b) Si hay más de una variable independiente, han de usarse las técnicas de ANOVA.

2. Si la población de la que se extrae la muestra no tiene una

distribución normal, y se comparan sólo dos variables, hay dos soluciones que son equivalentes incluso en valores numéricos, como veremos más adelante:

- a) Para la comparación entre grupos se emplea el test de la U de Mann-Whitney.
- b) Si se comparan individuos o grupos apareados se emplea el test de los signos o test de Wilcoxon.

3. Si la población de la que se extrae la muestra no tiene una distribución normal, y hay más de dos variables independientes se dan dos situaciones:

- a) Para comparar grupos independientes se emplea el test de Kruskal-Wallis o análisis de la varianza de los rangos.
- b) Si se comparan individuos o grupos apareados en mediciones repetidas, se empleará el test de Friedman o análisis de la varianza de los rangos para dos colas.

2) Asociación entre variables

Cuando se debe elegir el tipo de test estadístico, para evaluar la asociación entre dos variables, hay que distinguir dos ti-pos de variables: predictoras o independientes y variables dependientes o resultantes; por ejemplo, variable predictora es el índice de masa corporal y variable dependiente es el nivel de glucemia basal. Los tests estadísticos recomendables de un modo muy general para evaluar la asociación entre dos variables, según los criterios de Hulley (1988), son los siguientes:

1. Cuando la variable predictora es continua con una distribución normal, se dan cuatro situaciones:

- a) Si la variable dependiente es continua con distribución normal, se aplicarán los tests de correlación (Pearson), la regresión lineal y el test F.
- b) Si la variable dependiente es continua, pero no tiene distribución normal o es una variable ordinal con más de dos categorías, se debe aplicar el test de la correlación de los rangos de Spearman.
- c) Si la variable dependiente es nominal con más de dos categorías, se empleará el análisis de la varianza (test F).
- d) Si la variable dependiente es dicótoma, se empleará la regresión logística (test de ratio de probabilidad).

2. Cuando la variable predictora es continua, pero no tiene distribución normal o es ordinal con más de dos categorías, se dan cuatro situaciones:

- a) Si la variable dependiente es continua y con distribución normal se debe emplear el test de correlación de los rangos de Spearman.
- b) Si la variable dependiente es continua, pero no tiene distribución normal o es ordinal con más de dos categorías, se debe emplear también el test de correlación de los rangos de Spearman.
- c) Si la variable dependiente es nominal con más de dos categorías se debe emplear el test de Kruskal-Wallis.
- d) Si la variable dependiente es dicótoma se debe emplear el test de la suma de los rangos de Wilcoxon.

3. Cuando la variable predictora es nominal, con más de dos categorías, se dan las cuatro situaciones siguientes:

- a) Si la variable dependiente es continua y tiene una distribución

normal se debe efectuar el análisis de la varianza (test F).

b) Si la variable dependiente es continua, pero no tiene distribución normal, o es ordinal con más de dos categorías, se debe emplear el test de Kruskal-Wallis.

c) Si la variable dependiente es nominal con más de dos categorías, se deben emplear las tablas de contingencia (test del jhi cuadrado).

d) Si la variable dependiente es dicótoma se emplea también el test del jhi cuadrado.

Evidentemente, estas normas son demasiado estrictas por su limitación a un esquema y hacen perder información, al no contemplar otras alternativas que pueden plantearse en casos concretos. Esta limitación puede subsanarse con el asesoramiento de un especialista en estadística.

C - EVALUACIÓN ESTADÍSTICA DE PROBLEMAS CLÍNICOS ESPECÍFICOS

Cuando se estudian problemas concretos, como la investigación de un nuevo test diagnóstico o pronóstico, un factor de riesgo o la eficacia de un método terapéutico, hay tests que son específicos de cada problema.

1) Evaluación de un test diagnóstico o pronóstico

El resultado del test es la variable independiente o predictora y la presencia de la enfermedad o síndrome diagnosticados o su evolución son la variable dependiente, siendo necesario establecer previamente unos criterios de diagnóstico definitivo (estándar áureo).

A partir de los resultados del test, se clasificarán los casos incluidos

en el estudio del siguiente modo:

- a) VP (verdadero positivo) o caso con el test positivo y presencia de la enfermedad.
- b) VN (verdadero negativo) o caso con el test negativo y ausencia de la enfermedad.
- c) FP (falso positivo) o caso con el test positivo en ausencia de la enfermedad, y
- d) FN (falso negativo) o caso con el test negativo en presencia de la enfermedad.

1. índices de eficiencia diagnóstica

Se efectuará el cálculo de los índices de eficiencia diagnóstica del siguiente modo:

1. Sensibilidad (Se): $Se = VP / (VP + FN)$. La sensibilidad es la probabilidad de tener el test positivo teniendo la enfermedad.
2. Especificidad (Sp): $Sp = VN / (VN + FP)$. La especificidad es la probabilidad de tener el test negativo no teniendo la enfermedad.
3. Más importante es conocer la probabilidad de tener o no tener la enfermedad teniendo positivo o negativo el test. Los índices que se emplean para determinar la exactitud de la predicción positiva o negativa son: valor predictivo positivo y valor predictivo negativo.

Para calcular el valor predictivo de un test hay dos situaciones:

- a) Cuando la probabilidad pretest de tener la enfermedad es igual o superior al 50 por 100, situación que se produce en sensibilidad, pero se gana en especificidad. Se puede determinar de dos formas:
 - a) A partir de la media de la distribución de los casos normales (controles), a la que se le suman dos desviaciones estándar, y con lo

cual se incluyen más del 95 por 100 de los casos normales; pero es imprescindible que la muestra de casos normales sea grande (>100-200 casos).

b) A partir de la curva R.O.C.: Se toma el punto en donde la curva cambia bruscamente de pendiente hacia la horizontalidad.

(Prob.Prev.) x Se

Hay unas fórmulas algo complicadas de Strike (1991) que permiten calcular el valor crítico de predicción de normalidad y enfermedad con un test.

5. Construcción de la curva R.O.C. (Receiver Operating Characteristics)

La curva R.O.C. nos permite afirmar si un test diagnóstico cuantitativo es bueno, malo o regular. Se construye sobre un eje de coordenadas en el cual, en las ordenadas (y) se representa la sensibilidad y en las abscisas (x) la tasa de falsos positivos ($1 - Sp$) de una serie de valores hipotéticos progresivos de normalidad del test; uniendo los puntos resultantes se obtiene una gráfica que es la curva R.O.C.

El modo práctico de realizarla es tomando ocho o diez puntos nodales de hipotética normalidad ($X_1, X_2, X_3 \dots X_{10}$) y entonces se cuentan los siguientes datos:

a) Definidos así cuando el valor del test aumenta con la enfermedad, es decir, al hacerse positivo:

VP: Enfermos con un valor mayor de X_1 . VN: Normales con un valor menor de X_1 . FP: Normales con un valor mayor de X_1 . FN: Enfermos con un valor menor de X_1 .

b) Definidos de este modo cuando el valor del test disminuye con la enfermedad, es decir, al hacerse positivo:

VP: Enfermos con un valor del test menor o igual que en el proceso de confirmación diagnóstica de un tumor detectado clínicamente, entonces:

- Valor Predictivo Positivo (VP+): $VP+ = VP / (VP + FP)$
- Valor Predictivo Negativo (VP-): $VP- = VN / (VN + FN)$

c) Cuando la frecuencia pretest es muy baja, situación que ocurre en los programas de diagnóstico precoz en la población sana, entonces, a la fórmula para calcular los valores predicativos, debe incorporarse esa baja frecuencia previa de enfermedad:

$$VP+ = \frac{(\text{Prob. Prev.}) \times Se}{((\text{Prob. Prev.}) \times Se + (1 - \text{Prob. Prev.}) \times (1 - Sp))}$$

Esta fórmula es una aplicación directa del teorema de Bayes de las probabilidades condicionadas: probabilidad de tener la enfermedad teniendo positivo el test diagnóstico.

2. Índice de eficacia diagnóstica

Se calcula así: $E.D. = (VP + VN)/N$, es de uso limitado.

3. Peso diagnóstico de un test

Es un índice diagnóstico que tiene una gran importancia, por cuanto los pesos diagnósticos de varios tests realizados en serie se pueden sumar y obtener un índice clinimétrico de gran valor.

Se calcula así:

— Peso Diagnóstico Positivo: $W+ = \ln (Se / (1 - Sp))$

— Peso Diagnóstico Negativo: $W^- = 1/n \cdot ((1 - Se)/Sp)$