**DIPLOMADO VIRTUAL EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

**Capítulo 1. Generalidades de epidemiologia e investigacion clinica**

**Tutor: Dr. Héctor Jaime Posso Valencia, MD, MSc, MHA, PhD**

Médico de la Universidad Industrial de Santander, Maestría en Epidemiología de la Universidad del Valle, Maestría en Administración en Salud de la Pontificia Universidad Javeriana y Doctorado en Salud Pública del Instituto Nacional de Salud Pública de México. Investigador en el área clínica, epidemiológica y de servicios de salud con publicaciones en revistas nacionales e internacionales.

1. **Objetivos:**

* Discutir las diferentes etapas por las que debe pasar un proyecto de investigación clínica, desde la concepción de la idea a la concreción de una propuesta de investigación.
* Describir y analizar las diferentes estrategias de reclutamiento y mecanismos de selección de participantes en los estudios de investigación clínica.
* Discutir las diferentes amenazas a la validez y precisión de las mediciones en los estudios de investigación clínica.
* Describir y analizar las diferentes explicaciones que tienen las asociaciones encontradas en los estudios analíticos en investigación clínica.
* Enunciar y discutir los componentes de una propuesta de investigación clínica.

1. **Introducción a la epidemiología e investigación clínica.**
   1. **¿Cómo se inicia y funciona la investigación clínica?**

La anatomía de la investigación consiste en su estructura, su armazón, y se expresa en el protocolo, el plan escrito del estudio. El protocolo no es sólo una exigencia de los organismos financiadores, ejerce una función científica vital, la de ayudar al investigador a organizar su investigación de un modo lógico, centrado y eficiente. Nunca hay que caer en la tentación, de comenzar la planificación elaborando los formularios de recogida de datos sin antes haber plasmado por escrito los objetivos, la hipótesis y los métodos de la investigación. La redacción del protocolo es la primera fase de la publicación futura del artículo, que mantendrá la mayor parte de los apartados del mismo y sólo tendrá que desarrollar los resultados encontrados y su discusión. Los apartados de una propuesta de investigación están tratados mas adelante.

De acuerdo a Hulley (1), por bien que un protocolo esté escrito y estructurado, necesita una "fisiología", un funcionamiento, adecuados. Para ver cómo funciona la investigación debemos fijarnos en el resultado final de un proyecto de investigación, el paso de emitir las conclusiones. El resultado final de la investigación tendrá que efectuar dos tipos de inferencias, su validez interna (el grado en que las conclusiones de los investigadores describen correctamente lo que sucedió en el estudio) y su validez externa (el grado en que sus conclusiones son aplicables a la población ajena al estudio). Al interpretar un estudio, el investigador busca maximizar primero la validez interna del estudio y después la validez externa. Al planificarlo, por el contrario, el orden se invierte: primero se plantea la pregunta en el universo de interés, luego diseña un plan que proporcione inferencias de una validez satisfactoria y, por último, ejecuta el estudio de un modo que refuerce dichas inferencias. La selección de una muestra representativa de la población tiene que ver con la validez externa y la reducción de sesgos o errores sistemáticos; el control de la confusión y la disminución del error aleatorio son elementos que refuerzan la validez interna.

El desarrollo de la propuesta de investigación atraviesa cuatro versiones en secuencia, cada cual más elaborada y detallada que la precedente.

* La primera versión consiste en la pregunta del estudio, una frase que especifica lo que responderá el estudio.
* La segunda versión consiste en un esquema de una a dos páginas de los elementos del estudio, y constituye una lista de apartados normalizada que sirve de recordatorio de todos los componentes de la investigación y clarifica los pasos que dar.
* La tercera versión es el protocolo del estudio propiamente dicho, un desarrollo del esquema anterior, que se convierte en el documento principal utilizado para planificar el estudio.
* Por último, la cuarta versión es el manual de operaciones, el conjunto de instrucciones de los métodos, de los materiales y de todos los procedimientos del estudio, destinado a establecer un enfoque uniforme y normalizado con objeto de ejecutar el estudio con un buen control de calidad.

En la escritura del proyecto de investigación hay que seguir una serie de pasos sucesivos: escoger la pregunta de investigación; convertir la idea en una hipótesis comprobable; leer y empezar a escribir las distintas partes del trabajo (esbozos de resumen, objetivos específicos, antecedentes, resultados preliminares, diseño, métodos); trabajar en equipo durante todo el proceso para generar ideas nuevas, criticarlas y perfeccionarlas; establecer un conjunto coherente de objetivos específicos, centrados en las hipótesis formuladas; utilizar mediciones cuantitativas; explicar la aplicabilidad práctica del resultado de la investigación para reforzar el valor del proyecto; no desanimarse ante una negación, si es preciso revisar el proyecto y enviarlo otra vez, comprender que la elaboración de un proyecto es un proceso interactivo, no se pueden tomar las negaciones de los proyectos como cuestiones personales, las críticas negativas no deben turbar la capacidad de identificar los comentarios clave de los revisores, no olvidar nunca que el proceso de revisión, entre otros fines, está en beneficio del investigador (2).

Un aspecto decisivo en la confección del proyecto de investigación es la elección del equipo investigador. El investigador principal de un proyecto debe estar enteramente cualificado para dirigir y ejecutarlo. Esto supone que el investigador posea una formación adecuada. La formación clínica no capacita para hacer investigación. Este ejercicio debe sustentarse en la garantía de una dedicación temporal en el tiempo de trabajo del investigador, no en su tiempo libre.

Cuando el investigador posee escasa experiencia, debe recibir el apoyo de un mentor con una carrera investigadora y experiencia. Además del investigador, un proyecto se refuerza con coinvestigadores, colaboradores y asesores suficientemente cualificados.

La buena investigación debe hacerse en lugares en donde haya el suficiente apoyo institucional y material. Esto supone disponer de tiempo de trabajo para investigar, que debe garantizarse y documentarse. Además, debe haber recursos adecuados en personal (mentores, personal de apoyo, estadísticos, técnicos), espacio (para laboratorio, despachos, reuniones, almacenamiento de material) e institucional (masa de investigadores mínima, instalaciones comunes, personal para reparaciones).

1. **¿Cómo se realiza la concepción y formulación de la pregunta de investigación?**

La pregunta de investigación es la incertidumbre que un investigador busca resolver mediante el desarrollo de un estudio.

El reto de buscar un pregunta de investigación es hallar una importante, de tal manera que pueda transformarse en plan de estudio válido y viable.

La clave de una buena investigación está en una buena pregunta. Toda investigación, análisis o estudio tiene como punto de partida la presencia de una situación percibida como problemática, es decir, que es causa de malestar y que en consecuencia, exige una explicación. Esta situación problemática persistirá hasta que exista una correspondencia o discordancia entre la explicación propuesta del fenómeno y la observación de la realidad. La pregunta de investigación refleja la incertidumbre acerca de algo existente en la población que el investigador quiere resolver mediante la realización de mediciones en los sujetos del estudio. Existen innumerables preguntas de investigación; el reto no es encontrar preguntas de investigación, sino la dificultad de encontrar una pregunta importante que se pueda transformar a la vez en un plan de estudio válido y factible.

Los orígenes de las preguntas de investigación son diversos y pueden derivasrse de las siguientes fuentes:

* Experiencia: preguntas derivadas de estudios anteriores o de la misma práctica clínica.
* Conocimiento a fondo la bibliografía: el leer estudios relacionados con el tema ayuda a plantear nuevas preguntas.
  + Congresos, reuniones, discusiones clínicas con colegas.
  + Contacto con expertos en el tema.

Es importante estar alerta a ideas y técnicas nuevas, pero se debe mantener una buena dosis de escepticismo a prácticas aceptadas sin base científica. Ser abierto a la aplicación de conceptos y tecnologías a campos diferentes al de siempre.

|  |
| --- |
| Es fundamental mantener viva la imaginación, mediante las siguientes estrategias:   * + Observar meticulosamente la práctica diaria.   + La enseñanza como fuente de ideas.   + Escritura de las ideas que surjan.   + Creatividad: nuevos métodos para preguntas antiguas.   + Tenacidad, persistencia en el propósito de encontrar soluciones a los problemas clínicos. |

En investigación clínica es muy importante entrar en contacto con expertos o tutores que guíen este proceso. En la elección de este tutor es importante lo siguiente:

* + Tenga tiempo para reuniones.
  + Promueva nuevas ideas.
  + De conocimientos desde su experiencia.
  + Tenga tiempo para la investigación.
  + Abra puertas para contactos técnicos.
  + Anime la autonomía.
  + Reconozca las autorías.

Con respecto a las características que debe poseer una buena pregunta de investigación, se deben tener en cuenta las siguientes (3):

* Factibilidad.
* Interesante.
  + - Novedosa.
    - Ética.
    - Relevante.

F**actibilidad:** es necesario tener algunas consideraciones. Definir el número de participantes, establecer adecuadamente los criterios de inclusión y exclusión, consideraciones de tiempo, dinero, ampliación de estrategias o en tiempo y en especial tener en cuenta el diseño de estudio.

Es importante contar con experiencia en los métodos a desarrollar, ya sea que los posea el investigador, se puedan adquirir o se puedan atraer de otras personas que se convierten en colaboradores del proyecto.

Tener en cuenta los costos pues es necesario proveer el tiempo y dinero necesarios y que estén disponibles.

Establecer muy bien el ámbito y en especial el alcance que se le quiere dar al proyecto.

**Interesante:** la pregunta lo deber ser para el investigador, los colegas y los financiadores.

**Novedosa**: el resolver la pregunta de investigación debe ser aporte de nuevo conocimiento.

**Ética:** la pregunta debe tener en cuenta los aspectos éticos que permitan balancear los riesgos contra los beneficios para participantes.

**Relevante:** el resolver este interrogante debe llevar a una contribución potencial al conocimiento científico, las políticas públicas, la práctica clínica y al desarrollo de nuevos estudios.

En el desarrollo de la pregunta es necesario tener en cuenta además lo siguiente:

* **Escriba la pregunta**: escribir aclara y muestra situaciones a resolver.
* **Busque ayuda. Asesorarse:** escribir a autores, consultar investigadores.
* **Sea concreto:** centrarse en una pregunta principal y si es necesario preguntas secundarias que puedan ser respondidas válidamente.

1. **¿Cómo se desarrolla la pregunta de investigación?**

Es importante escribir la pregunta de investigación y un esbozo del plan del estudio de una o dos páginas al principio. Esto obliga al investigador a clarificar sus propias ideas sobre el plan y a descubrir los problemas específicos que merecen atención. El desarrollo de la pregunta de investigación y del plan del estudio es un proceso interactivo que incluye consultas con asesores y colegas, una familiaridad creciente con la literatura o estudios piloto para comprobar los enfoques del reclutamiento y de las mediciones. La mayoría de los estudios tienen más de una pregunta de investigación, pero es importante centrarse en una única pregunta primaria cuando se diseña y se ejecuta el estudio (4).

**Elección de una pregunta de investigación.**

Kahn enumeró los diez mandamientos para la elección de un proyecto de investigación (5):

* **Primero:**prever los resultados antes de la ejecución del estudio. Si el resultado más interesante no es muy interesante entonces no merece mucho la pena el esfuerzo. Si por otra parte se pueden prever resultados interesantes, también se pueden prever los siguientes pasos del proceso de investigación.
* **Segundo:**elegir un área según el interés del resultado. Se trata de elegir un área de interés no sólo para el investigador sino para una fracción amplia de la comunidad científica. Si el tema sólo interesa a cuatro, la investigación nunca se verá como interesante. Puede haber temas raros que aborden cuestiones de interés en la comunidad científica, pero los aspectos de las grandes cuestiones biológicas o clínicas pueden atraer mayor ayuda para la financiación y la publicación.
* **Tercero:**buscar un nicho libre con potencialidad de desarrollo. Incluso en las áreas más estudiadas hay siempre aspectos no estudiados por los investigadores, ya sea porque no han pensado en ellos o porque les falta la formación específica para moverse en esa dirección.
* **Cuarto:**acudir a charlas y leer artículos de fuera del propio campo de interés. La información de campos ajenos puede orientar en nuevas direcciones y prever la ampliación del propio campo. Pero una vez que se está inmerso en el propio campo se debe estar al día en la literatura y asistir a las conferencias importantes.
* **Quinto:**edificar sobre un tema. En un área nueva, altamente competitiva, los estudios preliminares deberían continuarse con estudios adicionales que proporcionen una caracterización más completa de los hallazgos, con inclusión de muchos de los aspectos que requieren mucho tiempo de trabajo y mediante una línea de investigación continuada.
* **Sexto:**establecer un equilibrio entre los proyectos de bajo y alto riesgo, pero incluir siempre un proyecto de alto riesgo y de gran interés en la cartera. Los proyectos de alto riesgo y de gran interés pueden no ser fructíferos, pero constituyen la oportunidad de poder destacar en el campo y de hacer una observación seminal. A veces se convierten en los proyectos más interesantes y productivos.
* **Séptimo:**prepararse para continuar un proyecto con la profundidad que haga falta. En el transcurso de una investigación se pueden abordar temas cuya naturaleza se sale de nuestro campo. Si para efectuar parte de un proyecto se necesita formación en aspectos que no se domina y que no se necesitará más en el futuro, hay que buscarse colaboradores. Si, por el contrario, es probable que se necesiten las técnicas nuevas en el futuro, entonces hay que aprenderlas e incorporarlas a la actividad habitual.
* **Octavo:**distinguirse del mentor. Uno de los principales determinantes del éxito a largo plazo de una carrera de investigación es el disponer de un mentor importante durante las fases iniciales. Sin embargo, es fundamental diferenciarse personalmente del mentor, sobre todo si se trabaja en la misma institución. Esto puede traducirse en abordar temas complementarios dentro de un problema común. Se tiene que conseguir el reconocimiento de ser más experto que el mentor en algún área en particular.
* **Noveno:**no dar por supuesto que la investigación clínica sobresaliente, es más fácil que la investigación básica sobresaliente. Es difícil diseñar estudios bien controlados e informativos porque no siempre se pueden realizar todos los procedimientos necesarios para un estudio óptimo en una población dada. Los estudios clínicos llevan más tiempo que los básicos y suelen ser más complicados. Por último, las preguntas que hacerse pueden ser más limitadas.
* **Décimo:**centrarse, centrarse, centrarse. Es muy difícil intentar causar impacto en tres o cuatro áreas diferentes, sólo unos pocos pueden hacerlo. El investigador novel debe centrarse en un proyecto de investigación o a lo sumo en dos y estos proyectos deben tener metas muy limitadas. El investigador más experimentado puede estar implicado en más proyectos, pero debe mantener en cada uno de ellos una actitud centrada.

1. **¿Cómo se realiza la elección de los participantes en un estudio clínico?**

El reclutamiento de un número adecuado de participantes es fundamental para completar exitosamente un estudio clínico. En los estudios que realizan el seguimiento de los participantes hasta la fase de cierre, el reclutamiento debe completarse dentro de un período previamente estipulado para asegurar que la potencia del estudio no disminuya debido a un período de seguimiento más corto. Se deben identificar a los participantes que probablemente cumplan con todos los aspectos del protocolo del estudio; además, también es importante el reclutamiento representativo de ambos sexos, de todos los grupos raciales y de las minorías étnicas (6).

Cada estudio clínico enfrenta el desafío de alcanzar el reclutamiento esperado dentro de un marco de tiempo y presupuesto determinados. Algunos estudios logran el reclutamiento dentro del marco de tiempo y presupuesto originales. Sin embargo, muchos deben prolongar el período de reclutamiento o incrementar el esfuerzo y el costo. Algunas de las razones principales asociadas a estos problemas de reclutamiento parecen ser la planificación inadecuada en todos los niveles del estudio clínico, la sobreestimación del reclutamiento desde una fuente particular y la falta de capacidad para implementar las estrategias de reclutamiento rápidamente si éste es lento. La experiencia ha demostrado que el manejo de la base de datos de las tasas de reclutamiento, con un monitoreo exhaustivo es esencial para el éxito de la recolección. También son fundamentales la clara identificación de las líneas de autoridad y la designación de las responsabilidades individuales en todos los niveles de la organización del estudio (7).

* 1. **Casos en los que se aplican consideraciones especiales:**
* **Estudios aleatorizados por grupos**

Los principios del reclutamiento en los estudios clínicos aleatorizados por grupos son los mismos que los descriptos anteriormente para los estudios clínicos aleatorizados por paciente. A continuación, se describen algunas diferencias específicas:

* Es útil identificar y realizar un relevamiento de todos los grupos elegibles antes de que comience el estudio para determinar si los grupos son suficientes para lograr la potencia estadística deseada.
* Se deben identificar los responsables de la toma de decisiones en cada grupo.
* Aunque se pueden incorporar nuevos grupos a medida que progresa el estudio, es común que se identifiquen todos los grupos antes de que se realice la aleatorización. Posteriormente, se realiza la aleatorización en un momento determinado.
* Se recomienda iniciar la intervención tan pronto como sea posible después de la aleatorización para maximizar el interés y minimizar la posible pérdida de seguimiento.
  1. **Estrategias de retención de pacientes en estudios clínicos.**

Después de reclutar los sujetos para el estudio clínico, se deben considerar estrategias que apunten a llevar a cabo un seguimiento adecuado. Éste es un punto crítico, especialmente en los estudios a largo plazo o en aquéllos en los que el o los resultados de interés demoran cierto tiempo en desarrollarse después del reclutamiento. Se deben registrar sistemáticamente los puntos finales primarios y secundarios, así como cualquier evento adverso que pudiese ocurrir. El seguimiento también incluye un monitoreo de cumplimiento, desviaciones del protocolo, contaminación e intervenciones conjuntas, si corresponde, de acuerdo con el diseño y los objetivos del estudio, así como la documentación de las pérdidas y los abandonos por parte de los sujetos del estudio. Esta información es importante en un estudio clínico controlado aleatorizado, ya que la interpretación de los resultados del estudio debe tener en cuenta la aceptabilidad del tratamiento y el nivel de falta de adhesión a la terapia. Además, en los estudios clínicos pragmáticos, el nivel de cumplimiento debe ser considerado como uno de los aspectos de la evaluación del tratamiento, ya que refleja el comportamiento en la práctica clínica fuera del entorno del estudio clínico.

Cualquiera sea el propósito del estudio, la recolección de datos sólo es posible si el personal sigue participando activamente y los sujetos desean mantener su participación a lo largo de todo el estudio.

Para garantizar el compromiso permanente con un estudio clínico, los investigadores deben desarrollar estrategias de retención después del reclutamiento (preferentemente en la fase de preparación del protocolo) enumerando todas las actividades que se llevarán a cabo durante el estudio para lograr estas metas, por ejemplo reuniones de colaboradores, boletines informativos, pósteres y productos publicitarios. Esto a menudo tendrá consecuencias sobre los recursos y debe ser incluido en el presupuesto.

Existen muchas recomendaciones para administrar un seguimiento. Sin embargo, muchas de ellas no han sido evaluadas formalmente. Los investigadores deben ponderar, por un lado, los potenciales beneficios de cada componente del plan con los objetivos principales del estudio, y los recursos y la logística requerida para su ejecución por el otro (8).

1. **¿Cuáles son los tipos de muestreo en investigación clínica? (9).**

**Muestreo aleatorio simple.**

El muestreo aleatorio simple es un método de selección de una muestra de tamaño “n” de un conjunto de “N” unidades, donde n ≤ N de forma tal que cada una de las “M” muestras distintas posibles tiene la misma probabilidad de selección. Su implementación consiste en la numeración de las unidades de 1 a N. Posteriormente se extrae en forma aleatoria una serie de n números entre 1 y N. Por lo tanto esta estrategia requiere la identificación de todos los elementos pertenecientes a la Población en estudio Una forma de implementarlo es, por ejemplo, mediante el ordenamiento en una lista de los pacientes elegibles mediante algún identificador, seguidamente se generará una serie aleatoria de números, en relación de uno a uno con la serie previa. A continuación se ordenará a las unidades por esta última en forma creciente, luego de lo cual se seleccionaran a las primeras n unidades en el orden de la lista. Esta última selección corresponde a una muestra aleatoria simple.

**Muestreo aleatorio estratificado**.

Cuando la población en estudio está compuesta por distintos grupos de elementos y se desea que cada uno de los grupos esté proporcionalmente representado dentro de la muestra, puede efectuarse un muestreo aleatorio estratificado. En el muestreo estratificado, la población de N unidades se divide primero en subpoblaciones de N1, N2, ..., NL unidades, respectivamente. Estas subpoblaciones, son excluyentes entre si y en su conjunto comprenden a toda la población. Si se toma una muestra aleatoria simple en cada estrato, el procedimiento se denomina ”muestreo aleatorio estratificado”.

**Muestreos no probabilísticos**.

Este tipo de muestreo se efectúa seleccionando los elementos de la muestra en forma tal que no interviene el azar, sino algún criterio determinado que permite realizar el muestreo, el cual generalmente es informal. Los individuos pertenecientes a la población tienen diferente probabilidad de ser seleccionados y la misma es desconocida, por lo cual no pueden incluirse modelos de probabilidad. Por esta misma razón tienden a producir estimadores sesgados y propenden a la no representatividad de la población. Uno de los métodos más difundidos es el muestreo de conveniencia o incidental. El criterio para la selección de los individuos es la accesibilidad a los mismos.

1. **¿Cómo se realiza la planificación de las mediciones? precisión y exactitud.**

**Evaluando el Papel del Error Sistemático en Estudios Clínicos y Epidemiológicos.**

Todo estudio de investigación tiene incertidumbres (10). De acuerdo a Bailar, un estadístico inglés, “La pregunta adecuada no es si existen incertidumbres sobre datos epidemiológicos, más bien, es si las incertidumbres son tan grandes que no se puede sacar conclusiones útiles a partir de los datos”

Todo estudio clínico debe intentar sacar inferencias. La inferencia implica hacer generalizaciones acerca de una población con base en una muestra

Existe la posibilidad de que esa inferencia sea inexacta o imprecisa debido a:

* + Azar o la variabilidad de la muestra (error aleatorio)
  + Sesgo (error sistemático)

Cuando se estudia una muestra de la población, la asociación observada puede ser:

* Aleatoria
* Sesgada o confundida
* Verdadera asociación

Antes de que una asociación observada pueda llamarse “asociación verdadera”, se debe descartar otras explicaciones.

Cuando se descartan estas explicaciones se dice que un estudio es valido. El objetivo principal de la mayoría de investigaciones epidemiológicas es obtener la estimación válida (verdadera) de una medida de efecto de interés.

Si no hay imperfecciones (diseño, colección y análisis de datos), entonces se puede decir que el estudio es valido. Si hay imperfecciones, entonces el grado de distorsión de los resultados que impide alcanzar conclusiones correctas se llama sesgo.

Nos esforzamos por tener un estudio válido, el sesgo es lo que nos impide obtener resultados válidos. Validez sólo se puede establecer cuando los errores sistemáticos y aleatorios se hayan descartado.

La otra característica de la medición es la precisión en los estudios, Dos fuentes diferentes de imprecisión que pueden ocurrir cuando la estimación de una relación exposición-enfermedad:

* + Error sistemático (problema de validez)
  + Error aleatorio (problema de precisión)
  + Error sistemático y aleatorio se pueden distinguir en términos de tiro a un blanco

La validez de un estudio tiene 2 componentes:

* Validez Interna
  + Selección adecuada de los grupos de estudio y
  + Falta de error en los instrumentos de medición
    - Es el estudio verdadero?
* Validez Externa
  + Implica la capacidad de generalizar más allá de la serie de observaciones a un universo
    - Se pueden generalizar las asociaciones a otras poblaciones?

Es importante anotar que se debe tener validez interna antes de la validez externa

Existen 3 tipos de problemas con Validez:

* Sesgo de Selección.
* Sesgo de Información.
* Confusión.

Se entiende por Sesgo la desviación de los resultados o inferencias de la verdad, o procesos que conducen a tal desviación. Cualquier tendencia en la recolección, análisis, interpretación, publicación o revisión de los datos que pueden conducir a conclusiones que son sistemáticamente diferentes de la verdad.

**Sesgo de selección**

El sesgo de selección es un error sistemático que resulta de (11):

* + La forma como se seleccionan los participantes para un estudio
  + Perdida de participantes selectiva antes del análisis de los datos

El sesgo de selección puede ocurrir en cualquier tipo de estudio epidemiológico:  
- En estudio de casos y controles, la principal fuente de sesgo de selección es la forma en que casos, los controles o ambos son seleccionados y el grado en que la historia de la exposición influye en esa selección.

- En los estudios de cohortes y los ensayos clínicos, las principales fuentes de sesgo de selección son la pérdida-de-seguimiento, la retirada del estudio, o la falta de respuesta.

Para intentar detectar o evitar este sesgo se deben plantear y resolver los siguientes interrogantes:

* ¿Es el sesgo consecuencia de cómo se seleccionó la muestra?
  + La exposición no debe influenciar la selección de casos
* ¿Las personas que participaron en el estudio difieren de alguna manera a las personas que eran elegibles pero no participaron?

Este sesgo puede surgir en:

* En el diseño:
  + Proceso de identificación de participantes, incluyendo la definición de la población muestreada
* Implementación:
  + Rechazos o pérdidas durante el seguimiento en una cohorte
  + Datos faltantes debido a un error de protocolo o defectos de diseño
    - Las personas que se niegan a participar - en qué se diferencian?
    - Las personas que no completan todas las fases del estudio
* Análisis:
  + Cumplimiento imperfecto del protocolo (por intención de tratar vs como el análisis de tratados)
  + Métodos para imputar datos cuando se tiene los datos faltantes pueden afectar un selecto grupo o subgrupo

Sesgo de Selección en Estudios de Casos y Controles (12)

La fuente principal sesgo de selección es la forma en que se seleccionan los casos, los controles o ambos y el grado en que la historia de la exposición influye en esa selección (13):

* + Cómo se seleccionaron los casos y los controles?
  + Se seleccionaron con los mismos criterios?
  + Esta relacionada de alguna manera la selección de casos y controles con su historial de exposición?
  + Se escogieron los casos y los controles con base ​​en el historial de la exposición?

Sesgo de Selección en Estudios de Cohortes

Ocurre cuando la selección de los grupos expuestos y no expuestos se relaciona con que desarrollen o no la enfermedad o resultado de interés.

Las fuentes principales de sesgo de selección son la pérdida-de-seguimiento, el rechazo a continuar en el estudio, o la falta de respuesta.

Sesgo de Selección en Estudios de Corte Transversal

La fuente primaria de sesgo de selección es lo que se llama la “supervivencia selectiva”

* + Sobrevivientes sólo se pueden incluir en los estudios transversales.
  + Si los casos no-expuestos tienen más probabilidades de sobrevivir más tiempo que los casos expuestos, o viceversa, las conclusiones obtenidas de un estudio de corte transversal puede ser diferente a partir de un estudio de cohorte correspondiente.

Ejemplos de sesgos de selección son (14):

* Sesgo de Berkson (diferentes tasas de ingreso hospitalario)
* Sesgo de Neymann o sesgo de prevalencia-incidencia
  + Casos existentes vs. nuevos casos
* Sesgo de autoselección
  + Sesgo de no respuesta, las tasas de rechazo, las tasas de no participación
  + Publicidad sesgo
  + Los participantes vs. no participantes
  + Casos vs controles
  + Expuestos vs no expuestos
  + Caracterizar los no respondedores
  + Sesgo por retiro (Withdrawal)
  + Sesgo por pérdidas de seguimiento
  + Efecto del trabajador sano
    - Selección de la población general como grupo de comparación
  + Diferencial de vigilancia/diagnóstico
    - Población hospitalaria - Los pacientes a menudo son admitidos en el hospital en función de su estado de exposición

**Sesgo de información (15)**

Es el error sistemático que resulta de las diferencias en la forma en la cual se obtiene la información de la exposición o enfermedad en los grupos de estudio. Una pregunta que se debe plantear para detectarlo es:

* + Se obtiene de manera diferente la información entre los grupos que se comparan?

Ejemplos de este tipo de sesgo son:

* Sesgo de memoria:
  + cuando los individuos con una enfermedad particular recuerdan y relatar la exposición diferente a los que no tienen la enfermedad
  + cuando los que han estado expuestos a un agente dañino relatan los acontecimientos posteriores con un grado de certeza o exactitud diferente a los no expuestos
  + Ejemplo: los padres de niños con defectos de nacimiento pueden ser más propensos a recordar exposiciones específicas
* Sesgo del entrevistador
  + diferencia sistemática en solicitar, escribir o interpretar la información de los participantes del estudio
  + Ejemplo:Los entrevistadores hacen las preguntas a los participantes de manera diferente dependiendo de la exposición, la enfermedad o estado de intervención.
  + Cuando se realizan preguntas ambiguas
* Errores de clasificación
  + Medidas incorrectas
  + Ocurre cuando los participantes se categorizan erróneamente con respecto al estado de enfermedad o exposición
  + Ejemplo: Ha fumado alguna vez
* Diferencial
  + La tasa de errores de clasificación es diferencial en los diferentes grupos de estudio
  + La información de la exposición en un grupo es mas precisa que la del otro grupo
  + Ejemplo: Las mujeres que tienen hijos con una malformación tiende a recordar más infecciones durante el embarazo que las madres de niños sin malformaciones que resulta en una aparente asociación cuando no la hay
  + Error de clasificación diferencial puede conducir a:
    - una asociación cuando realmente no la hay o
    - una aparente falta de asociación cuando realmente existe
* No-diferencial
  + Estos errores de clasificación no están relacionados con el estado de exposición o con el estado de caso/control
  + Ocurre cuando hay un error en como se clasifica la exposición y se produce por igual en los grupos de enfermos y no enfermos
  + El error de clasificación no-diferencial generalmente conduce a un efecto diluido del OR o RR (efecto nulo)
    - Menos probabilidades de encontrar una asociación cuando ésta existe
* Sesgo de diagnóstico de sospecha
  + se produce cuando un grupo de estudio se somete a un mayor escrutinio de diagnóstico que otro
* El efecto Clever Hans (sesgo de sumisión)
  + se produce cuando los sujetos tienden a modificar sus respuestas sistemáticamente en la dirección que ellos perciben el investigador necesita

**Control de lo sesgos en los estudios clínicos**

Existen varias estrategias para controlar los sesgos en investigación clínica. Estas estrategias a grandes rasgos son:

Para el control de sesgos de selección

* Evaluar cuidadosamente las implicaciones en la selección de la participantes para el estudio
  + casos y controles deben venir de la base misma población
* Utilizar los mismos criterios cuando se seleccionan casos y controles
* Reclutar todos los casos en un tiempo y región definida
* Garantizar el seguimiento de la población
* Considerar el uso de varios grupos de control
* Elegir los grupos de estudio que son representativos de los grupos en la población
* Establecer incentivos para obtener una alta tasa de participación

Para el control de sesgos de información

* Preparar un manual de procedimientos detallado que cubra todos los aspectos de la colección de datos
* Mantener un estrecho control de calidad (enviar repeticiones para el análisis)
* “Cegar” el personal que colecta y abstrae datos cuando sea posible
* Entrenar y certificar a todo el personal que colecta datos
* Re-entrenar personal periódicamente
* Fuentes de información deben ser similares para todos los participantes
* Los participantes no deben ser conscientes de las hipótesis específicas bajo investigación
* Información sobre la enfermedad debe obtenerse sin el conocimiento de estado de exposición
* Definición de la exposición y de la enfermedad debe ser estándar
* Cuestionarios estructurados
* El uso de registros preexistentes

**Confusión (16)**

Término utilizado para describir la distorsión del estimado del efecto de una exposición de interés ya que esta mezclado con el efecto de un factor extraño

Según Susser, una variable de confusión "es una variable independiente que varía sistemáticamente con la variable hipotética de causalidad en estudio. Cuando no son controlados, los efectos de una variable de confusión no se pueden distinguir de los de la variable de estudio”

Para ser un factor de confusión, la variable extraña debe cumplir los tres criterios siguientes:

* 1. Ser un factor de riesgo para la enfermedad (no necesariamente causal, pero por lo menos un marcador para la causa real de la enfermedad)
  2. Estar asociados con la exposición en estudio en la población de la que derivan los casos
  3. No ser un paso intermedio en la vía causal entre la exposición y la enfermedad

Para detectar este fenómeno se deben plantear los siguientes interrogantes:

* Están los resultados del análisis original confundidos por el factor potencial de confusión?
* Para responder esta pregunta, el análisis se debe hacer de nuevo estratificando por el factor de confusión
* Si el OR en cualquier estrato es diferente al OR no estratificado (original) entonces la confusión se ha mostrado

Otras consideraciones en la evaluación y control de la confusión son:

* La clasificación errónea de las variables de confusión hace que sea difícil su adecuado control
* Confusión puede producirse en diversos grados en diferentes estudios
* La confusión se puede evaluar en el análisis de los resultados, por lo tanto se diferencia de un sesgo de selección y la información

Hay diferentes métodos para controlar el fenómeno de confusión:

* En el diseño del estudio
  + Aleatorización: es el método ideal, pues asegura que la distribución de variables de confusión conocidas y desconocidas sea similar en los grupos a comparar, siempre que el *n* del estudio sea grande. Solo se puede utilizar en los estudios experimentales
  + Restricción: limita la participación en el estudio a personas similares respecto a la variable de confusión. Se logra con los requisitos de exclusión
  + Apareamiento: los controles se seleccionan de forma que la distribución de las variables de confusión potenciales será idéntica a la de los casos.
    - * Apareamiento individual
      * Apareamiento de frecuencia
    - Solo se utiliza en los estudios de casos y controles
    - En ocasiones se usa en los ensayos de intervención comunitarios
* En el análisis
  + Estratificación: Técnica mediante la cual la fuerza de la asociación se mide por separado dentro de cada categoría definida y homogénea (estrato) de la variable de confusión.
    - Se obtiene una medida ajustada o controlada por los efectos de la variable de confusión, teniendo en cuenta las diferencias entre los grupos en la disstribución de las variable de confusión.
  + Análisis multi-variable

1. **¿Cómo se determina la causalidad y validez en investigación?**

Existen muchos problemas que se deben tener en cuenta al planear un estudio clínico (17):

1. Identificar claramente la pregunta a estudiar, incluyendo la variables principales a medir
2. ¿Cuál es la relación entre los factores determinantes de 1 o varias hipótesis de evolución de una enfermedad de interés?
   1. Un factor determinante a menudo se llama una variable de exposición y se denota con la letra E.
   2. La enfermedad (o resultado de interés) se denota D
3. En general, otras las variables distintas a la exposición y la enfermedad que se sabe que predicen la enfermedad se deben tener en cuenta. A menudo llaman a estas variables "variables de control" y denotan usando la letra C.
4. Se debe determinar como medir estas variables. Esto requiere el desarrollo y/o el uso de instrumentos para colectar la información
5. Seleccionar el diseño de estudio apropiado y el método para colectar los participantes en el estudio
6. La elección del diseño del estudio y plan de muestreo depende de la viabilidad y el costo, así como una variedad de características de la población en estudio y el propósito del estudio.
7. Elegir las medidas de frecuencia de la enfermedad y el efecto con base en el diseño del estudio. Una medida de la frecuencia de la enfermedad proporciona información cuantitativa acerca de cuan a menudo la enfermedad se produce en los subgrupos de interés. Una medida de efecto permite una comparación entre los subgrupos.
8. Considerar todas los posibles sesgos de un estudio. ¿Hay fallas en el diseño del estudio, los métodos de colección, o los métodos de análisis de datos que podría llevar a conclusiones falsas sobre la relación exposición-enfermedad?
9. Por último, realizar un análisis de los datos pertinentes, incluyendo la estratificación y el modelo adecuado. En el análisis de datos epidemiológicos a se toma en cuenta otros factores de riesgo conocidos previamente por los resultados de salud. El no hacer esto a menudo puede distorsionar los resultados y llevar a conclusiones incorrectas.

El propósito de la investigación es establecer la causa de las enfermedades o fenómenos en salud con el fin de intervenir en ellos.

En últimas se centra en establecer causas para lo cual se vale de estrategias:

* Observar: ¿Cuál es la causa de la tuberculosis, del cáncer, de la falta de apego al tratamiento?
* Intervenir: ¿Es la vacuna la causa de la disminución de la enfermedad? ¿Es el antibiótico la causa del mejoramiento del paciente?

Hay diversas definiciones de causa pero podemos asumir que es un evento, condición o característica previa necesaria para que la enfermedad ocurriese en el momento que ocurrió, dado que otras condiciones no han cambiado.

Esta definición obedece a la definición de causalidad establecida por Rothman, lo cual es una forma de pensar la multicausalidad, para lo cual define (18):

* Causa suficiente
  + Causa (o conjunto de causas) capaz de producir un efecto
* Causa necesaria
  + Causa fundamental, aparece el 100% de las veces
* Causa componente
  + Causa adyuvante, contribuye al desarrollo del efecto pero no es fundamental

|  |
| --- |
| **Características del modelo de Rothman:**   * Ninguna de la causas componentes es superflua. * No exige especificidad: un mismo efecto puede ser producido por distintas causas suficientes. * Una causa componente puede formar parte de más de una causa suficiente para el mismo efecto. Si una causa componente forma parte de todas las causas suficientes de un efecto se la denomina *causa necesaria.* * Una misma causa componente puede formar parte de distintas causas suficientes de distintos efectos. * Dos causas componentes de una causa suficiente se considera que tienen una interacción biológica, es decir ninguna actúa por su cuenta. El grado de interacción puede depender de otras causas componentes. |

Dificilmente podemos encontrar una causa para una enfermedad. Incluso, puede ser difícil integrar una constelación causal.

Los modelos de Rothman facilitan la esquematización de un conjunto de causas

* + No exhaustivos (constelación causal)
  + No direccionales (redes causales: ¿qué es causa y qué es mediación?)

El primer requisito para encontrar una relación causal entre dos variables es que exista una asociación de tipo estadístico o probabilístico. Bajo esta perspectiva, si un factor se relaciona con una enfermedad ocurrirá con mayor frecuencia entre los enfermos que entre los no enfermos. Sin embargo un factor puede ocurrir con más frecuencia en los enfermos que en los no-enfermos y NO ser una causa.

Esto se debe a:

* Sesgo
  + Error sistemático en la selección de los participantes. Ejemplo: solo los más sanos participan
  + Si ocurre no hay mucho que hacer
* Confusión
  + El factor A co-ocurre con el factor B, pensamos que A esta asociado con la enfermedad, pero es en realidad B quien lo está
* Azar
  + Posibilidad de observar un efecto solo por las características de selección de la muestra

Una vez descartadas estas explicaciones es necesario tamizar esta asociación bajo los siguientes criterios de causalidad, clásicamente enunciados por Hill (19):

* **Relación Temporal:** el inicio de la enfermedad debe ir precedido en el tiempo por la exposición al presunto Factor de riesgo.
* **Plausibilidad Biológica:** el mecanismo de acción del factor, la respuesta biológica y la propia interacción deben poder ser explicados y plausibles dentro de nuestro conocimiento de las ciencias biológicas.
* **Concordancia:** métodos y estudios diferentes deben conducir a las mismas conclusiones. Diferentes tipos de estudios y en diferentes poblaciones, tienen que haber llegado a la misma conclusión.
* **Fuerza de asociación:** esta dada por la mayor predicción que tiene la presencia del factor de producir la enfermedad. Se mide por el Riesgo relativo.
* **Relación dosis – respuesta:** cuanto mayor sea la exposición al factor y mas larga su duración, el riesgo a la enfermedad debe aumentar
* **Especificidad:** mide la exclusividad de la relación entre las variables estudiadas, esta relación es ideal si solo existe entre dos variables: un solo factor debería estar ligado a una sola enfermedad y viceversa.
* **Reversibilidad:** es la prueba reina de la causalidad. La cesación de la exposición debe disminuir el riesgo de presentar la enfermedad; o la introducción de este FR en una población no expuesta en el pasado debe aumentar la incidencia de la enfermedad.
* **Coherencia:** esta relación debe ser explicada y estar acorde a los conocimientos actuales.
* **Analogía:** si una enfermedad se distribuye y propaga de forma similar a otra mejor conocida desde el punto de vista epidemiológico, ello puede sugerir una causa común a ambas

Sin embargo, de acuerdo a Rothman, si la asociación cumpliera con la mayoría de estos criterios, aún persiste incertidumbre sobre la verdadera asociación de estas dos variables. El aplicar los criterios lo *que hacen, con mayor o* menor fuerza, es ayudarnos a decidir sobre la pregunta fundamental –¿existe alguna otra manera de explicar estos datos observados, existe otra respuesta igual o mas probable que causa-efecto?

1. **¿Cuáles son los elementos básicos de una propuesta de investigación clínica?**

La investigación clínica nace de la necesidad de responder a interrogantes que surgen de la práctica clínica. Estos interrogantes o dudas son las preguntas de investigación. Este proceso de búsqueda de respuestas en la clínica debe obedecer a un proceso sistemático, ordenado y objetivo con el fin de aclarar la incertidumbre de nuestro conocimiento. La palabra "sistemático" significa que a partir de la formulación de una hipótesis u objetivo de trabajo se recogen unos datos según un plan preestablecido que, una vez analizados e interpretados, modificarán o añadirán nuevos conocimientos a los ya existentes. Este proceso se define como método científico, el cual parte de la observación de una realidad, se elabora una hipótesis explicativa, se contrastan las hipótesis y dicha hipótesis se acepta se realizan proposiciones que forman la teoría científica (20). Esta metodología se expresa en una propuesta de investigación que debe contener, a grandes rasgos



**A continuación se mencionan los elementos básicos de una propuesta de investigación clínica (21)**

* Título.
* Hipótesis de trabajo.
* Objetivos.
* Marco Teórico.
* Diseño de estudio.
* Selección de variables.
* Definición de variables.
* Escala de medida.
* Protocolo de recogida de datos .
* Selección de la muestra ¿Cuántos? ¿Quiénes?.
* Recogida de datos.
* Sistematización de los datos.
* Depuración de los datos.
* Análisis.
* Resultados.
* Conclusiones.

La epidemiología, la estadística y claramente la metodología de investigación son instrumentos indispensables para la realización de este proceso. Lo que habitualmente sucede es que de una población se extrae una muestra, sobre la que se realiza un experimento o medición y los resultados del mismo se extrapolan nuevamente a la población realizando una estimación con una seguridad definida completando así la inferencia. En términos clínicos, el proceso es el mismo pero difiere en ocasiones las poblaciones que estudiamos pues las preguntas son diferentes (22)

Una propuesta debe contener los elementos anteriores, conservando los siguientes conceptos.

**Titulo:** debe quedar expresado en 15 palabras que describan el contenido de la propuesta en forma clara, exacta y concisa. Se deben anotar hasta el o los autores según el orden de importancia de su contribución material y significativa a la investigación. Es importante que se identifiquen la institución o instituciones donde se realizará la investigación

**Hipótesis de trabajo**: pueden ser una o varias. En las propuestas iniciales de investigación, pueden ser amplias y generales pero que se van delimitando en la medida que se avanza en el conocimiento del problema de investigación. Una hipótesis sirve de guía para la obtención de datos en función del interrogante presentado en el problema, o también para indicar la forma como deben ser organizados según el tipo de estudio.

La hipótesis es una proposición que nos permite establecer relaciones entre hechos. Su valor reside en la capacidad para establecer unas relaciones entre los hechos y explicar por qué se producen.

La hipótesis es una proposición para responder tentativamente a un problema; indica por lo tanto qué estamos buscando, va siempre hacia adelante; es una proposición que puede ser puesta a prueba para determinar su validez.

**Objetivos**: los objetivos son el punto central de la propuesta y en general son la clave del éxito en la presentación exitosa de la misma. Cuando se ha seleccionado el tema de investigación y se ha formulado el problema, debe procederse a formular los objetivos de la investigación. Los objetivos deben formularse en forma general y específica (23)

El objetivo de la investigación es el enunciado claro y preciso por los cual se lleva a cabo la investigación. Todo trabajo de investigación es evaluado por el logro de los objetivos de la investigación. Los objetivos deben haber sido previamente formulados y seleccionados al comienzo de la investigación.

La evaluación de la investigación se realiza con base en los objetivos propuestos y deben ser planteados de tal forma que se evalúe en la medida que se cumplan los objetivos propuestos., de tal forma que toda la investigación deberá estar respondiendo a los objetivos propuestos.

Los objetivos son fundamentales en la investigación, ya que sin ellos es imposible decidir sobre los medios de realización de la misma (24)

**Marco teórico:** el marco teórico en últimas plantea el camino a seguir para resolver el problema de investigación, el cual fue esbozado en las hipótesis de trabajo.

Para la construcción de este marco referencial se vale de (bibliografía, documentación, revisión de la literatura, antecedentes, etc.). La explicación debe estar fundamentada a partir de la descripción que se ha hecho del problema; responde a cada uno de los hechos relacionados a partir de los cuales se formuló el problema objeto de estudio.

El marco teórico nos ayuda a precisar y a organizar los elementos contenidos en la descripción del problema. Esta parte debe responder a los siguientes interrogantes:

* Porqué se quiere hacer este trabajo
* El interés que tiene en el contexto científico
* Trabajos previos sobre el tema y qué aspectos no dejan claros, que constituyen el objeto de nuestra investigación.

Diseño de estudio: Es el camino más confiable para responder a la pregunta científica ya que guía la construcción de la respuesta científica con el menor riesgo de error. Este diseño en últimas consiste en el planeamiento de las condiciones que posibiliten la recolección y el análisis de los datos necesarios. Elegir correctamente el diseño a seguir permitirá:

* Establecer las pautas de acción.
* Llevarlas a cabo acorde con el esquema preestablecido.
* Obtener y analizar los datos.
* Contrastar la hipótesis.
* Comunicar los resultados.

La correcta elección del diseño está condicionada por los objetivos y la hipótesis propuestos, el entorno donde se efectuará el estudio, el presupuesto del que se dispone para su desarrollo y las premisas éticas a las que están sujetos los estudios de investigación que involucran a seres humanos, lo cual debe seguir cualquier investigación clínica en el país (25)

Los tipos y diseños específicos se plantean en otro aparte de este curso.

**Selección de variables**: una variable es un aspecto o dimensión de un fenómeno que tiene como característica la capacidad de asumir distintos valores, ya sea cuantitativa o cualitativamente. Es la relación causa-efecto que se da entre uno o más fenómenos estudiados.

La validez de una variable depende del marco teórico que fundamenta el problema y del cual se ha desprendido, y de su relación directa con la hipótesis que la respalda.

Las variables expresan los aspectos que se quieren medir para responder a los objetivos de investigación y en la propuesta cada una de ellas debe tener una definición operacional, la escala de medición que se va usar para cada una y la forma de operacionalizar su medición.

**Escala de medida**: las escalas en las que se miden las variables son:

* Escala Nominal
* Escala Ordinal
* Escala Intervalo
* Escala Razón

En la escala nominal los números funcionan como simples etiquetas, es decir, la cantidad u otras propiedades aritméticas carecen de sentido. Por ejemplo, si asignamos el valor **1** a los sujetos de raza blanca, **2** a los negros y **3** a otro tipo de razas, estamos utilizando una escala nominal.

*En la escala ordinal Los números conservan solo la propiedad de orden. Por ejemplo, podemos ordenar a los sujetos por su clase social, asignado el valor* ***1*** *a los de clase baja, el* ***2*** *a los de clase media, y* ***3*** *a los de clase alta. En este caso estamos utilizando una escala de tipo ordinal.*

En la escala intervalo permite definir una unidad de medida convencional. Teniendo en cuenta, que el cero en este tipo de escala no significa en ningún caso la ausencia de la propiedad que se intenta medir (es arbitrario). De esta forma, es plausible en este tipo de medida obtener puntuaciones negativas, por ejemplo la temperatura corporal medida en grados celsius.

En la escala razón el cero, corresponde con la ausencia de la propiedad medida. Por ejemplo, el número de hijos.

**Métodos**: describir el diseño de la investigación y explicar cómo se llevará a la práctica, justificando la elección de métodos y técnicas de forma tal que un lector competente pueda repetir el estudio. Presentar la descripción según la secuencia que siguirá la investigación: diseño, población y muestra, variables, recogida de datos, análisis, etc.

La sección de material y métodos se organiza en cinco áreas:

1. Diseño: se describe el diseño del experimento (aleatorio, controlado, casos y controles, ensayo clínico, prospectivo, etc.)
2. Población sobre la que se ha hecho el estudio. Describe el marco de la muestra y cómo se ha hecho su selección
3. Entorno: indica dónde se ha hecho el estudio (hospital, asistencia primaria, escuela, etc.).
4. Intervenciones: se describen las técnicas, tratamientos (utilizar nombres genéricos siempre), mediciones y unidades, pruebas piloto, aparatos y tecnología, etc.
5. Análisis estadístico: señala los métodos estadísticos que se utilizarán y cómo se analizarán los datos.

El reporte final debe presentar **los resultados** del estudio mencionando los hallazgos relevantes (incluso los contrarios a la hipótesis), incluyendo detalles suficientes para justificar las conclusiones.

Debe utilizar el medio de presentación más adecuado, claro y económico: preferiblemente el texto (en tiempo pasado), tablas y gráficos (auto explicativos) e ilustraciones (sólo las esenciales).

Los resultados deben cumplir dos funciones:

1. Expresar los resultados del estudio
2. Presentar las pruebas que apoyan tales resultados, sea en forma de figuras, tablas o en el mismo texto.

Cuando se escriben los resultados, el primer párrafo de este texto debe ser utilizado para resumir en una frase concisa, clara y directa, el hallazgo principal del estudio. Esta sección debe haber sido escrita utilizando los verbos en pasado.

En **la discusión** mostrar las relaciones entre los hechos observados. Todo el mundo concuerda que esta es la sección más compleja de elaborar y organizar. Algunas sugerencias pueden ayudar

1. La discusión debe comenzar con la respuesta a la pregunta de la Introducción, seguida inmediatamente con las pruebas expuestas en los resultados que la corroboran.
2. Esta sección debe ser escrita en presente ("estos datos indican que"), porque los hallazgos del trabajo se consideran ya evidencia científica.
3. En esta sección, los autores deben claramente comentar los resultados contrarios a su hipótesis, dándoles una explicación lo más coherente posible o simplemente diciendo que esto es lo que ha encontrado, aunque por el momento no se vea explicación. Si no lo hace el autor, a buen seguro lo hará el editor, los pares evaluadores de la revista o los lectores.
4. En esta sección el autor tiene todo el derecho de especular o teorizar con imaginación y lógica. Esto generalmente aviva el interés de los lectores.
5. Se deben incluir las recomendaciones que los autores crean oportunas, si es apropiado.
6. Y, por encima de todo, se debe evitar sacar más conclusiones de las que los resultados permitan, por mucho que esas conclusiones sean menos espectaculares que las esperadas o deseadas.
7. **Bibliografía.**
8. Hulley SB, Cummings SR,Browner WS, Grady DG Newman TB. Como empezar: anatomía y fisiología de las investigaciones clínicas en Hulley SB, Cummings SR,Browner WS, Grady DG Newman TB. Diseño de la investigaciones clínicas. Barcelona: Ediciones Wolters Kluwers 2014, pp: 1-13.
9. Inouye SK, Fiellin DA. An evidence-based guide to writing grant proposals for clinical research. Ann Intern Med. 2005 Feb 15;142(4):274-82.
10. Garcia Lopez F. Primeros pasos en la confección de un proyecto de investigación clínica: la pregunta de investigación. Emergencias 2000;12:33-39
11. Cañón M, Buitrago-Gómez Q. The Research Question in Clinical Practice: A Guideline for Its Formulation. Rev Colomb Psiquiatr. 2018 Jul -Sep;47(3):193-200.
12. Kahn CR. Picking a research problem. The critical decision. N Engl J Med. 1994 May 26;330(21):1530-3
13. Treweek S, Lockhart P, Pitkethly M, et al. Methods to improve recruitment to randomised controlled trials: Cochrane systematic review and meta- analysis. BMJ Open 2013;3:
14. Bower et al.: Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. Trials 2014 15:399.
15. Caldwell PHY, Hamilton S, Tan A, Craig JC (2010) Strategies for Increasing Recruitment to Randomised Controlled Trials: Systematic Review. PLoS Med 7(11): e1000368.
16. Elfil M, Negida A. Sampling methods in Clinical Research; an Educational Review. Emerg (Tehran). 2017;5(1):e52.
17. Rothman KJ, Greenland S, Lash T. Modern epidemiology. Third edition. Lippincott Williams & Wilkins, 2008. Philadelphia.
18. Hernández-Ávila, M.; Garrido, F.; Salazar-Martínez, E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Pública Méx., 42(5):438-46, 2000.
19. Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. [Case-control epidemiological studies: theoretical bases, variants and applications]. Salud Publica Mex. 2001 Mar-Apr;43(2):135-50.
20. Schlesselman, J. J. Case-Control Studies: Design, Conduct, Analysis (Monographs in Epidemiology and Biostatistics). Oxford, Oxford University Press, 1982
21. Sackett DL. Bias in analytic research. J Chronic Dis. 1979;32(1-2):51-63
22. Tripepi G, Jager KJ, Dekker FW, Zoccali C. Selection bias and information bias in clinical research. Nephron Clin Pract. 2010;115(2):c94-9.
23. Solís Sánchez G, Orejas Rodríguez-Arango G. [Epidemiology and scientific methodology applied to pediatrics (VI): confusion and interaction]. An Esp Pediatr. 1999 Jul;51(1):91-6.
24. Vandenbroucke JP, Broadbent A, Pearce N. Causality and causal inference in epidemiology: the need for a pluralistic approach. Int J Epidemiol. 2016 Dec 1;45(6):1776-1786
25. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference in epidemiology. Am J Public Health. 2005;95 Suppl 1:S144-50
26. Weed DL. On the use of causal criteria. Int J Epidemiol. 1997 Dec;26(6):1137-41.
27. Knafl K, Van Riper M. Tips for Developing a Successful Family Research Proposal. J Fam Nurs. 2017 Nov;23(4):450-460
28. Tamayo y Tamayo M. Aprender a investigar. Modulo 5. El proyecto de investigación. ICFES. Bogotá 2002.
29. Wisdom JP, Riley H, Myers N. Recommendations for Writing Successful Grant Proposals: An Information Synthesis. Acad Med. 2015 Dec;90(12):1720-5.
30. Monte AA, Libby AM. Introduction to the Specific Aims Page of a Grant Proposal. Acad Emerg Med. 2018 Sep;25(9):1042-1047.
31. Bernd Röhrig, Jean-Baptist du Prel, Maria Blettner. Study Design in Medical Research. Dtsch Arztebl Int 2009; 106(11): 184–9
32. Guyatt G. Preparing a research protocol to improve chances for success. Journal of Clinical Epidemiology 59 (2006): 893-899