

PRINCIPIOS de INVESTIGACION BIOMEDICA

2a.EDICION

Dr. Vicente Carmelo Castiglia

*Doctor en Medicina
Lic. en Metodología de la Investigación*

*Jefe de la Sección de Asesoría Científica del Hospital
de Clínicas "José de San Martín". UNBA*

*Ex - Coordinador Docente del Módulo "Metodología de
la Investigación"
en la Carrera Docente de la Facultad de Medicina de
la UNBA*

PROLOGO A LA SEGUNDA EDICION

Apenas dos años han transcurrido desde la primera edición. Muchas cosas han ocurrido desde entonces. Metodología pasó a ser materia electiva para los alumnos. Ellos han comenzado a participar activamente de las clases. El número de consultas y de cursos se incrementó como le muestro en el capítulo 17. Tenemos una página Web en Internet y somos cátedra real y virtual.

He mantenido la estructura básica del libro. He agregado dos capítulos que me parecieron esenciales: redacción de informes científicos y lectura crítica de trabajos, por un lado por la demanda de los alumnos y por el otro porque se aportan conceptos que si se encuentran, estarán dispersos en la literatura.

Mi más sentido agradecimiento a todos aquellos integrantes de mi equipo, colegas y amigos, que habiendo leído el libro, me hicieron llegar sus sugerencias y permitieron que rectificara algunos errores u omisiones.

1. A QUIENES ESTA DIRIGIDO, QUE CONTIENE Y COMO USAR ESTE LIBRO

En el año 1984 publiqué mi primer ensayo sobre temas metodológicos en Ciencias de la Salud. con el nombre de "**CURSO DE INTRODUCCION A LA METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION - CIMI**".(14) Hoy tengo el agrado de intentarlo de nuevo. Así que le presento mi segundo ensayo bautizado como "Principios de Investigación Biomédica".

1.1 DESTINATARIOS

Con "Principios..." intento cubrir la curiosidad del lector que piensa investigar o simplemente saber cómo se produce información; las necesidades de los alumnos que deben cursar la materia y las de los aspirantes a asesores científicos, que desean reunir en una sola fuente

gran parte del material sobre temas básicos disponible en publicaciones dispersas.

Hay médicos que son investigadores de carrera. Otros que investigan eventualmente y el resto jamás lo hará. Pero todos "consumirán" información.

"Principios..." se refiere primordialmente a los aspectos conceptuales de la investigación, o sea los aspectos conceptuales del más importante proceso de producción de información de nuestros días.

Si Ud. es investigador de carrera, no importa que no lea este libro: sólo le tomará algún tiempo más, reunir la información, y tal vez pierda algunas propuestas originales que hago. Pero eso es todo.

Más tarde o más temprano aprenderá todo lo que le haga falta. Este es, en parte su "negocio". Ud. produce información.

Ud. como profesional que desea realizar investigación, debe aprender Metodología para no cometer errores evitables.

Pero como consumidor de información le interesa más conocer el proceso porque así sabrá si puede confiar en el producto, que es... ni más ni menos que la **INFORMACIÓN QUE LE SERVIRÁ PARA DECIDIR CON SUS PACIENTES.**

Si está buscando una síntesis conceptual del proceso de investigación biomédica, para **APRENDER A INTERPRETAR INFORMACION CIENTIFICA**, "Principios..." puede ser su libro.

1.2 QUE PUEDE HALLAR EN ESTE LIBRO

Las reglas que conforman el método deben servir para orientar, organizar. Deben impedir que se cometan errores evitables durante una investigación, pero no deben impedir la investigación misma.

El contenido de "Principios" está fundado por partes iguales en: información bibliográfica, análisis lógico y experiencia acumulada en el ejercicio profesional, ayudando a colegas a resolver aquellos

problemas con los que se enfrentan.

La obra total está pensada en tres partes. En ésta, que es la primera: desarrollo el glosario básico y **RESPONDO LA PREGUNTA: COMO SE ENCARA CONCEPTUALMENTE UNA INVESTIGACION BIOMEDICA.**

A través de la "Clasificación de problemas según sus objetivos" y el desarrollo de "Esquemas Conceptuales", **APUNTO A UNA SISTEMATIZACION RACIONAL DE ESOS CONOCIMIENTOS PARA FACILITARLE EL APRENDIZAJE DE LA MATERIA** y sortear uno de los problemas más serios que enfrenta el novicio: la abundancia de información.

La operación matemática más compleja que desarrollo en "Principios..." es una división. Si está buscando **FORMULAS ESTADISTICAS AQUI NO LAS ENCONTRARA.** Tengo particular interés en diferenciar cláramente los alcances de cada materia. **ESTE VOLUMEN ESTA DES-TI-NA-DO A METODOLOGIA NO A ESTADISTICA.**

Trato los temas con contenido estadístico indicando sólo lo que Ud. necesita para conceptualizar el proceso de investigación: los fundamentos, los casos de aplicación y la interpretación. Y para eso no hacen falta fórmulas, sino sentido común.

En las referencias bibliográficas aparecen todas las fórmulas mencionadas en el texto. Las incorporaré según necesidad en los volúmenes sucesivos.

Las definiciones son convenciones que permiten que las personas se refieran a las mismas cosas, evitando las confusiones derivadas del lenguaje. Así que abundan. Tal como dije en 1984 (14) no necesaria-mente son las únicas o las mejores.

Cada punto está tratado en la profundidad que creí adecuada para este nivel. Un análisis más detallado me pareció fuera de los alcances de este volumen por lo que le recomiendo consultar las referencias

correspondientes.

Estoy convencido que es poco probable que exista un conocimiento acabadamente cierto. Pero para simplificar el discurso, a partir de aquí, decidí **ELIMINAR** todos los giros idiomáticos que debería haber usado para relativizar las afirmaciones.

Hay algunas repeticiones que no son casuales: sirven para que Ud. repase planteos hechos muchas páginas antes y evitarle la necesidad de volver a ese lugar.

He seguido un sistema de numeración decimal legal tanto para los capítulos, como para las tablas y figuras. De este modo, en cualquier momento podrá ubicarlas fácilmente. Así la tabla 7.1 está en el capítulo 7 y es la primera tabla, mientras que la figura 3.4 está en el capítulo 3 y es la cuarta figura.

Sugiero al menos dos lecturas de cada capítulo: en la primera tal vez le convenga saltar los párrafos escritos en letra pequeña.

Falta mucho para tener un tratado de Metodología de la Investigación. Pero están los "Principios..." El segundo volumen de la obra, **DE OPERATORIA GENERAL**, se referirá las reglas para los procedimientos generales, indicando con precisión las etapas a cumplir, las tareas más corrientes a realizar. El tercer tomo **DE OPERATORIA ESPECIAL**, se referirá a las reglas aplicables a aquellas tareas particularmente complejas.

1.3 "PRINCIPIOS..." PARA EL ASESOR CIENTIFICO.

Convengamos que un metodólogo es un experto en temas de Metodología y que cuando emplea sus conocimientos para orientar a otros profesionales en la realización de sus investigaciones científicas cumple la función de **ASESOR CIENTIFICO**.

Esta es la función que venimos cumpliendo desde 1986, con el resto del equipo en la SAC, donde llevamos un registro de 1024 consultas, hasta fines de 1993. (17)

Desde entonces aprendimos nuevas cosas, pero mantuvimos la misma filosofía básica: el ejercicio de la Metodología debía tener los mismos componentes que la Medicina: asistencia, docencia e investigación.

En algunas publicaciones previas, fundamenté los motivos por los cuales consideraba que la formación en Metodología de la Investigación requiere tanto capacitación teórica como práctica (16)

Lo que define el nivel de un médico es su capacidad de resolver los problemas clínicos, empleando las normas conocidas.

Así los estudiantes del último año conocen la mayoría de las normas, pero no saben cómo y cuando aplicarlas exactamente o cuando usar vías alternativas.

El médico residente avanzado sabe aplicar la gran mayoría de las normas y a veces puede llegar a usar vías alternativas. El especialista usa indistintamente ambas.

Por su parte, dado que el asesoramiento metodológico se refiere a un sistema de normas (el Método Científico), también se pueden determinar tres niveles: iniciados, usuarios y expertos, equivalentes respectivamente a los estudiantes del último año, el residente avanzado y el especialista.

Hasta el momento las funciones de asesoría científica eran cumplidas informalmente por investigadores de mayor experiencia. En la confusión sobre los alcances y contenidos de la especialidad se llegaron a dictar cursos, rotulados como "de Metodología", que en realidad eran series de clases de Estadística, Epidemiología, Salud Pública o Epistemología.

Pero ahora es fácil demostrar que para ser un asesor científico se requiere una formación particular.

A Ud no se le ocurre que está habilitado para ser médico por que ha tenido algunas enfermedades en su vida, y/o es bioquímico, y/o farmacéutico.

Del mismo modo, haber participado personalmente de algunas investigaciones, o poseer conocimientos laterales como Epidemiología, Salud Pública, Epistemología, etc. raramente alcanzan para conformar un usuario, y nunca un experto, en Metodología de la Investigación.

Esto sólo se logra con el ejercicio continuado de la profesión de metodólogo, asesorando equipos de investigación, investigando en Metodología y enseñando lo que se aprende por la práctica y por la investigación, además de lo que se estudia en los libros.

En nuestra Sección, hay un grupo de profesionales que con su entusiasmo y sus ganas de averiguar, mueven las estructuras de lo aceptado e impiden la generación del moho de la inactividad. Quieren constituir una generación de asesores científicos profesionales.

"Principios..." también ha sido escrito pensando en ellos o quienes, en el futuro, quieran imitarlos. Espero que les sirva como las plataformas de lanzamiento para las naves espaciales: los oriente en sus inicios, y no los estorbe en su avance futuro.

PROBLEMAS DE COMPARACION (RESUMEN)

La característica identificatoria de los PROBLEMAS DE COMPARACION es que en su enunciado siempre aparece un término comparativo .En ellos Ud. busca información que sólo podrá obtener a través de una comparación de mediciones (antes y después en el mismo sujeto, o en sujetos diferentes). Si hace una analogía con los problemas de correlación, TRATAMIENTO constituye la variable independiente, y EVOLUCION, la dependiente. Desde un punto de vista estadístico TRATAMIENTO es cualquier manipulación que se realice sobre los sujetos o sus datos. Plantee los problemas de comparación, mediante un esquema como el que sigue

Población: PACIENTES TUBERCULOSOS

MUESTRAS DE SUJETOS	VARIABLES	
	INDEPENDIENTE DIMENSIONES	DEPENDIENTE ESTADISTICAS A COMPARAR
I - Pacientes TBC	Estreptomina	Proporción de curaciones
II -Pacientes TBC	Reg. Higiénico D.	Proporción de curaciones

HIPOTESIS: la proporción de curaciones entre los tratados con EM NO ES DISTINTA que entre los tratados con RHD.

El ESQUEMA CONCEPTUAL para la solución sería el siguiente PASO ACTIVIDAD

- (1) - Definición precisa de la población (P)
- (2) - Obtención aleatoria de dos (o más) muestras (M) de individuos
- (3) - Aplicación de los tratamientos (T) correspondientes a cada grupo.
- (4) - Obtención de los resultados (R)
- (5) - Comparación de los R empleando las pruebas de significación

adecuadas.

(6) - Formulación de conclusiones para la muestra

(7) - Formulación de conclusiones para la población

Los modelos de diseños para análisis estadísticos reciben un nombre que depende de tres factores muestrales: a -número, b-tamaño y c-relación entre si. Así tendrá a una, dos o varias muestras, pequeñas (menores que 30) y grandes (iguales o mayores que 30). Otros modelos serán a MUESTRAS INDEPENDIENTES o INTERSUJETO; a MUESTRAS RELACIONADAS, A MEDICIONES REPETIDAS O INTRASUJETO y a MUESTRA UNICA.

La elección del procedimiento de control de variables depende de los objetivos y las circunstancias en las que Ud. se está manejando. En los modelos a muestras independientes existe un procedimiento que se denomina equilibración o balanceo. Otra alternativa transformar la variable en constante. Para los modelos a muestras únicas prácticamente no es posible ejercer un control. En el caso de muestras relacionadas no hay necesidad de preocuparse por las variaciones biológicas, porque cada sujeto funciona como control de si mismo. Pero puede ser necesario que considere el tiempo transcurrido entre la primera medición y las siguientes, la secuencialidad de los tratamientos, el aprendizaje, el cansancio, etc.

El análisis de los resultados de una investigación para resolver problemas de comparación consiste en:

a - Formular la hipótesis nula (H_0) que tiene dos formatos.

b - Establecer un nivel de significación (α) y el error beta aceptable.

c - Establecer las reglas de toma de decisión. Si $p > \alpha$ acepta H_0 . Si $p < \alpha$ rechaza H_0 .

d - Averiguar el valor de p a través de las pruebas de significación adecuadas para docimasia de hipótesis.

e - Tomar decisión.

La formulación de H_0 , depende de la hipótesis del investigador, HIPOTESIS ALTERNATIVA (H_a). Hay dos tipos bidireccionales o a dos colas y unidireccionales o a una cola.

Las fórmulas matemáticas con las que calcula p se denominan pruebas de significación. Excepto la de Fisher, todas emplean un valor obtenido de una distribución estadística particular para el cálculo de p que se denomina ESTADISTICO. Las más usadas son t de Student, χ^2 cuadrado y zeta. Debe elegir la prueba más indicada considerando: tipo, número y tamaño de la(s) muestra(s), y la escala de medición de la variable dependiente. Interprete así Los resultados: Rechazar H_0 = LAS DIFERENCIAS HALLADAS FUERON ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVAS. Aceptar H_0 = LAS DIFERENCIAS HALLADAS FUERON ESTADISTICAMENTE NO SIGNIFICATIVAS.

Los trabajos de investigación en los que se resuelven problemas de comparación quedan en la formulación de conclusiones para las muestras. Como se trata de información para tomar decisiones, éste es el ángulo con las que Ud. debería encararlas. Pero atención: no siempre la decisión clínica acompaña la decisión estadística. No le conviene, aplicar el resultado de un análisis estadístico sin considerar todos los aspectos del problema clínico a resolver.

En los diseños A VARIAS MUESTRAS empleará los mismos procedimientos que cuando se trata de dos. Debe formular la hipótesis cero y luego valorar su significación. H_0 afirmará que NO HAY diferencias entre los resultados obtenidos en las muestras.

Si cuenta con un medio de diagnóstico (MD) y otro más económico, más sencillo, etc. para comparar capacidad de diagnosticar deberá considerar el primer MD como el patrón oro o gold standard Su hipótesis será: NO HAY DIFERENCIAS entre las proporciones de VP, FP, VN, y FN de ambos MD Dónde: VP (verdaderos positivos), número de casos que dieron positivos con ambos MD. FP (falsos positivos) cuántos dieron positivo al MD nuevo, pero negativos al patrón oro. FN (falsos negativos) número de casos que dieron negativos al MD nuevo pero eran positivos al patrón. VN (verdaderos negativos) número de casos que dieron negativos con ambos. Para calcular p deberá emplear la prueba de Mc. Nemar.

La utilidad del nuevo medio diagnóstico se cuantifica a través de la estimación de los denominados VALORES DE CRIBAJE DE UN

MEDIO DIAGNOSTICO:

SENSIBILIDAD de una prueba (S)= $VP/(VP + FN)$

ESPECIFICIDAD de una prueba (E)= $E= VN/(VN + FP)$

PODER PREDICTIVO POSITIVO de una prueba (PPP) = $VP/(VP + FP)$

PODER PREDICTIVO NEGATIVO (PPN) = $VN/(VN + FN)$

Para cada uno de esos porcentajes tendrá que calcular los intervalos de confianza. ESTA COMPARACION ES EL PRIMER PASO hacia la validación del nuevo medio de diagnóstico y NO el último. Cuando sus datos indiquen que el nuevo MD es igual al anterior puede aplicarlo en la práctica. Si en un futuro y con el uso descubre que le permite realizar predicciones mas precisas que las que lograba con el anterior entonces lo eleva a la categoría de "patrón" hasta que aparezca otro que lo suplante.

Un factor de riesgo es una variable (FACTOR) cuya presencia indica mayor probabilidad de tener un evento (RIESGO). Para resolver estos problemas requiere dos técnicas complementarias: estimar los riesgos y valorar la significación de la siguiente hipótesis NULA: la incidencia de EVENTOS es IGUAL O MAYOR entre los que tienen el FACTOR que entre los que no tienen.

Calculará los riesgos relativo y atribuible con las siguientes fórmulas:

RIESGO ATRIBUIBLE (RA) = $IE - INE$

RIESGO RELATIVO (RR) = IE/INE

dónde

INCIDENCIA ENTRE EXPUESTOS (IE) = $A/(A+B)$ **INCIDENCIA**

ENTRE NO EXPUESTOS (INE) = $C/(C+D)$

dónde

A = EXPUESTOS AL FACTOR Y CON LA ENFERMEDAD

B = EXPUESTOS AL FACTOR SIN LA ENFERMEDAD

C = NO EXPUESTOS AL FACTOR CON LA ENFERMEDAD

D = NO EXPUESTOS AL FACTOR SIN LA ENFERMEDAD

Estas operaciones están indicadas **EXCLUSIVAMENTE** en estudios **EN COHORTE**. Son muy caros y difíciles de llevar a la práctica.

Habitualmente se recurre a otro que se denomina **CASO CONTROL**.

En éste debe calcular el RIESGO RELATIVO ESTIMADO, también llamado RAZON DE PRODUCTOS CRUZADOS (ODDS RATIO). $RRE (ODDS RATIO) = (A \times D) / (B \times C)$, dónde A, B, C y D, tienen el mismo significado anterior.

AMBOS MODELOS de estudios (cohorte y caso control) SIRVEN PARA ESTABLECER RELACIONES ENTRE FACTORES DE RIESGO Y RIESGO. LO HACEN DE UNA MANERA DIFERENTE por las diferencias en sus respectivas hipótesis nulas: Hipótesis Nula (COHORTE): la prevalencia de CANCEROSOS es MENOR O IGUAL ENTRE los FUMADORES que entre los NO FUMADORES. Hipótesis Nula (CASO CONTROL): la prevalencia de fumadores es MENOR O IGUAL ENTRE los cancerosos que entre los no cancerosos.

Tanto en los estudios de cohorte como caso control, determinará la significación de la hipótesis, por prueba de hipótesis o estimando los intervalos de confianza del 95 % para riesgo. Si la banda de confianza abarca el valor 1, entonces el riesgo calculado no es significativo.

Para comparar curvas de sobrevivida o actuariales tiene los métodos de Cuttler y Ederer y Kaplan y Meier. Ho indica que las curvas son iguales. La significación de la hipótesis se determina con la prueba del log rank test de Mantel y Haenzel, o la de Wilcoxon.

PRINCIPIOS DE INVESTIGACION BIOMEDICA

2a EDICION

TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

(c)1998 ESTUDIO DE PROYECTOS

CIENTIFICOS

ISBN

Todos los derechos reservados

Este libro no puede reproducirse total o parcialmente por ningún

método

gráfico, electrónico o mecánico, incluyendo los sistemas de fotocopia, registro magnetofónico o de alimentación de datos, sin expreso consentimiento del editor.

SEGUNDA EDICION

Queda hecho el depósito que previene la ley 11.723
Buenos Aires. República Argentina. 1997

Si reproduce este libro de alguna manera, no sólo está infringiendo la ley,
además está impidiendo que pueda publicar otro.

GRACIAS POR NO COPIARLO
EL AUTOR

OTRO SI DIGO:

LOS DIEZ PESOS (O DÓLARES) QUE AHORRA
CUANDO LO FOTOCOPIA NO CAMBIAN SU
SITUACIÓN FINANCIERA PARA NADA, PERO
ARRUINA MI OPORTUNIDAD DE ESCRIBIR OTRO
LIBRO.

¿¿¿ VALE LA PENA QUE ME DAÑE DE ESE MODO ???

DE NUEVO GRACIAS POR NO COPIARLO
EL AUTOR