

PROTOSCOLOS PARA INVESTIGACIÓN CLÍNICA: ASPECTOS PRACTICOS PARA SU PREPARACIÓN

Desirée Sáenz-Campos

Asesoría Terapéutica, Dpto. Farmacoepidemiología, Dirección de Medicamentos y Terapéutica, Caja Costarricense de Seguro Social. Escuela de Medicina, Universidad de Costa Rica. ExPresidenta del Comité Ético Científico Institucional de la CCSS.

Dirección: Dirección de Medicamentos y Terapéutica, Caja Costarricense de Seguro Social, piso 7 de Oficinas centrales, Avenida Segunda, San José. Tel. (506)222-18-78, 295-2698, fax 205-2905
Manuscrito recibido para publicación el 10 de diciembre 2007.

RESUMEN

Para llevar a cabo una investigación científica es necesario fundamentarse en un protocolo de investigación, el cual es un documento formal que expone una propuesta descriptiva de todo el proceso y actividades que se realizarán de forma sistemática y precisa; es decir, informa lo que se va a investigar y la forma como se va a hacer, con tal de alcanzar los objetivos propuestos y, con ello, resolver el problema de investigación que le dio origen. Son documentos científicos, legales y administrativos que formalizan la propuesta de investigación y sus condiciones, y deben ser presentados para aprobación formal por un Comité pertinente, de previo a su desarrollo.

Una diversidad de contenidos fundamentales deben tener los protocolos de investigación, mismos que se agrupan en capítulos que exponen los pormenores del proceso: Introducción y justificación, Objetivos, Tipo de investigación: diseño, muestra y lugar; Selección de pacientes – sujetos, Intervención (tratamientos), Variables de evaluación, Plan operativo-cronograma, Procesamiento y análisis de datos. Además, se debe exponer sobre el marco ético de referencia en que se ampara esa investigación en particular, describir el proceso de consentimiento informado y adjuntar su versión escrita para aprobación, asunto muy relevante al involucrar a seres humanos en la investigación. Es menester documentar las referencias bibliográficas relativas a la información presentada en el texto, así como los documentos anexos que sean pertinentes y los requeridos por la normativa vigente. En el caso particular de ensayos clínicos con medicamentos, se adiciona un capítulo sobre eventos adversos, donde se detallan los formularios y procedimientos para su registro, evaluación (de gravedad y de causalidad) y su manejo, así como lo relativo a la comunicación formal de tales eventos dirigida a las instancias competentes.

La presente es una revisión abreviada sobre el tema, con una exposición dirigida a los aspectos básicos sobre los contenidos de los diferentes capítulos precisamente hacia la información mínima que se esperaría encontrar en cada caso. Con este documento se procura facilitar esta parte ineludible y formal del proceso de investigación científica, en espera de contribuir tanto a los investigadores que preparan sus protocolos, como a los miembros de los Comités de Ética que deben evaluarlos.

Palabras clave: investigación, protocolo, ensayos clínicos aleatorizados, variables, comité ético.

INTRODUCCIÓN

Los protocolos para investigación son documentos ético-científicos que plasman la definición conceptual y operativa de la investigación por realizar. Estos deben prepararse formalmente como parte inicial de cualquier proceso de investigación y contendrán toda aquella información precisa y relevante sobre la investigación por realizar, para que al momento de la revisión por un comité evaluador, la propuesta resulte aceptable desde la perspectiva ética y científica. Por eso, la investigación científica de cualquier tipo, y sobretodo cuando involucra a los seres humanos, debe ir precedida de un buen protocolo de investigación y, en este contexto, con el fin de brindar -en forma abreviada- insumos que resulten útiles para facilitar una exposición consistente de la propuesta de investigación, se presenta una exposición sinóptica sobre el tema, misma que culmina con la referencia a diversas lecturas fundamentales sobre el tema de la investigación con seres humanos.

EL PROTOCOLO POR CAPÍTULOS

Un protocolo para realizar una investigación clínica es una propuesta descriptiva de todo el proceso y actividades que se realizarán para contestar un problema de investigación, expuesto en forma de un objetivo o una interrogante (pregunta de investigación). Es decir, es una versión escrita y ordenada del plan propuesto para estudiar e investigar el tema de interés, cualquiera que éste sea y aplicable siempre al contexto científico.

Los protocolos son documentos científicos, legales y administrativos que formalizan la propuesta de investigación y sus condiciones. De manera convencional, la información se organiza y expone según una serie de apartados básicos (cuadro 1).

Cuadro 1. Contenido mínimo de un protocolo.

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

*Para ensayos clínicos con medicamentos, se requiere de un apartado adicional: Eventos adversos.

Lo primero que todo protocolo debe mostrar es una **portada** con los datos que permiten una rápida identificación: título del estudio, nombre del investigador responsable, institución, año, etc.

Luego, en hoja aparte, se espera que aparezca el **índice**, mismo que es de utilidad para localizar la información y los apartados específicos dentro del protocolo, sobre todo cuando se trata de documentos voluminosos.

A continuación, se ofrece un **resumen**, cuyo contenido incluye una versión abreviada de todos los capítulos por desarrollar. Entre otros aspectos, aquí se cita la identificación de los investigadores (si es el caso, también de los promotores o de las instituciones que amparan al investigador), así como

aspectos fundamentales del proceso de investigación, como son la ubicación temporal y espacial del estudio, el objetivo principal, la metodología, la muestra, las intervenciones y los posibles análisis.

La **información general** documenta un apartado donde se incluye información que identifica al proyecto en términos más bien administrativos, hace referencia a las instancias privadas o públicas participantes, así como las referencias donde haya sido presentado para su análisis o pronunciamientos previos de índole ético-científica. Aquí se presentan los detalles de los investigadores responsables y sus calidades científicas y profesionales, así como información relativa a los coinvestigadores, tanto personas como entes involucrados directamente con el desarrollo de la investigación; se especifica el lugar donde se implementará la investigación (si procede, se hace referencia a los permisos para uso de instalaciones servicios o laboratorios, entre otros), así como el posible inicio y la duración prevista de la fase de campo o experimental, así como de todo el proyecto de investigación. También, cuando procede, se ofrece información detallada sobre los promotores o patrocinadores del proyecto.

Ya en un contexto de referencia científica, se presenta la **introducción y justificación**, donde se expone el problema de interés y se suministra información científica con los pertinentes razonamientos sobre la propuesta de investigación. En este apartado cabe esperar un texto con una exposición sintética, crítica, coherente y científicamente documentada (con sus referencias bibliográficas); la cual se complementa con una indispensable justificación expresa del proyecto: el “porqué” y el “para qué”. Además, el autor debe hacer referencia a la conveniencia y relevancia de realizar la investigación propuesta, así como las implicaciones prácticas y consecuencias, la aplicabilidad real, la aportación novedosa y la contribución al conocimiento existente.

Seguidamente, se clarifican y plantean explícitamente los **objetivos**. Estos describen “qué” se pretende hacer con esta investigación. Los objetivos son los planteamientos a los que se pretende dar respuesta, con la implementación de esa investigación en particular, conforman los puntos de referencia que guían la investigación. Un objetivo es la expresión de una meta exacta que el investigador desea alcanzar y por lo que se ha propuesto realizar la investigación¹. En general, cabe formular uno o dos objetivos generales que especifican el fenómeno, suceso o intervención que se quiere estudiar y que representarían la resolución concreta que nos aportará finalmente la investigación. Estos deben ser precisos, siempre deben ser susceptibles de lograrse –con los medios disponibles- y se expresan en infinitivo verbal (por ejemplo: determinar, evaluar, comparar, analizar, investigar, etc).

Asimismo, se exponen varios **objetivos específicos** o secundarios; éstos son las metas con alcance menor, abarcan subproblemas o partes del objetivo general y por ello, son más concretos y hacen referencia a las variables del estudio; también se expresan en infinitivo verbal (por ejemplo: identificar, cuantificar, definir, describir, determinar, relacionar, etc). La unión de los específicos permite alcanzar el objetivo general, por eso suelen ser de naturaleza más operativa y tienden a señalar la selección de mediciones, variables u otros fines específicos.

Al referir el **tipo** de investigación, se hace referencia a “cómo, a quién y dónde”. Se procede a caracterizar el tipo de estudio: experimental u observacional; según el tiempo: transversal o longitudinal, en este segundo caso se aclara el seguimiento: retrospectivo o prospectivo; si hay intervención debe aclararse el diseño en paralelo, cruzado u otras variantes, así como definir la intervención como abierta o en ciego simple, doble o hasta triple ciego; la definición de la población objeto de estudio, definición del tamaño de la muestra (con definición de criterios para calcular el número de participantes) y el procedimiento aplicable a la extracción poblacional de la muestra (muestreo) para el estudio y la técnica –por aleatorización o no- para asignación a los grupos (debe describir el proceso que aplicará para asignar participantes para conformar los grupos); así como la localización, tanto del proyecto en sí como del lugar donde se recogerán los datos y donde se harán los análisis (los de laboratorio y los estadísticos), etc.

¹ Barrantes 1999.

En cuanto a la **selección de pacientes/sujetos**, en este apartado se describe “con quién” y se presentan las características fundamentales de la población elegible por medio de los criterios de inclusión y exclusión. Los criterios de inclusión enmarcan la población objeto de estudio y singularizan a los sujetos que podrán entrar al estudio; por lo general, estos criterios son globales (o generales) y todos deben de cumplirse para ser incorporado como participante del estudio. Por su parte, los criterios de exclusión delimitan un subconjunto de la población ya definida con los criterios anteriores, pues excluyen a los sujetos cuyas características particulares podrían alterar los resultados de la investigación. Los criterios de exclusión contribuyen a forzar cierta homogeneidad pero, cuanto más se restringe la selección, más se limita la extrapolación ulterior de los resultados obtenidos.

Para ensayos clínicos con medicamentos u otros estudios de naturaleza intervencionista de cualquier clase, el **tratamiento** o la intervención constituye la variable independiente y, por tanto, la investigación pretende medir sus efectos. La intervención se propone en forma cuidadosa y detallada pues los pacientes serán expuestos a ésta debido precisamente a la investigación que propone el investigador. Si se trata de un fármaco, se señala la dosis, forma de administración, presentación del producto, el tratamiento de control o referencia (o placebo, si fuera el caso), las técnicas de enmascaramiento, las formas de controlar el cumplimiento, etc. Cuando se trata de una intervención quirúrgica, psicológica, social, etc., se describe el procedimiento, la información de referencia para la técnica particular y, si procede, la validación previa de la intervención seleccionada.

El apartado de **eventos adversos** es requerido en estudios experimentales y se contextualiza como riesgos por el estudio. Aplica a cualquier experiencia no deseable o involuntaria que ocurre al sujeto en el curso del estudio (incluye hallazgos de laboratorio anormales), sobretodo cuando se trata de experimentar un medicamento o un procedimiento. Además del registro de las variables, es necesario anticipar el tiempo y espacio para describir detalladamente sus características, la duración, intensidad, frecuencia y la gravedad, junto con los parámetros para analizar la relación de causalidad, pues todos estos datos deberán consignarse de forma individualizada; y además, notificarse a la Autoridad Sanitaria cuando son eventos graves e inesperados.

Cabe aclarar que el apartado que describe los tratamientos y, por tanto el registro sistemático de eventos adversos, **no** aplica a los estudios observacionales; es decir, cuando en el marco de una investigación observacional se recoge información sobre el curso de la evolución o los medicamentos que el paciente ya está recibiendo por su condición clínica, los cuales han sido prescritos en el contexto de la práctica médica habitual y acogiendo su seguridad y eficacia ya probadas, sino que se refiere a todo aquello a lo que será expuesto en razón de la investigación propuesta.

En el apartado sobre las **variables de evaluación** se describe qué se va a registrar, cómo, cuándo, con qué y por qué; así como detalles y especificaciones de la instrumentalización y equipo necesario. Esto aplica tanto en el contexto de los estudios observacionales, como de las variables en respuesta a una intervención; y se refiere al surgimiento de los efectos y acontecimientos observables y medibles, los cuales representan las variables dependientes de la investigación. Lo recomendable es identificar una o dos primarias y unas pocas secundarias, tantas como objetivos fueron propuestos. Es pertinente escoger las más sensibles y estandarizadas en cuanto a los métodos de medición, y proceder en la forma más estricta y rigurosa para su evaluación objetiva cuando llegue el momento de recoger datos.

Las variables susceptibles de registro son de varios tipos, las cualitativas: dicotómicas (binarias), categóricas u ordenadas por rango; o las cuantitativas (métrica): continuas o discretas; y por su aplicación se pueden clasificar en tres tipos: universales, referidas a características propias de los sujetos y tienen un valor adicional como control (número de expediente, hospital, edad, sexo, estado civil, condición social y otras); y dependientes, mismas que traducen los efectos esperados de la intervención (presión arterial, frecuencia cardiaca, aclaramiento de creatinina, intensidad de dolor, etc), junto con los criterios de evaluación clínica e interpretación.

El **plan operativo** presenta y abarca todo aquello que va a suceder en razón de la investigación, desde la fase de planeación hasta la presentación del informe y su publicación eventual. Los esquemas con las secuencias y los **cronogramas** (en días, semanas o meses, pero sin especificar

fechas precisas) son de gran utilidad para organizar la información; con énfasis en las actividades y tareas a desarrollar durante la fase experimental o de campo.

Los datos generados durante la fase experimental o de campo requieren de un **procesamiento y análisis**, por lo que deberá especificarse dónde y cómo se procesarán esos datos para así obtener los resultados. Asimismo, en concordancia con el tipo de variable aplicada y al amparo de los objetivos del estudio, se propone a priori una breve exposición del análisis estadístico por aplicar. En general, se aplicaría la estadística descriptiva como una primera aproximación para valorar el comportamiento general y los resultados obtenidos con cada variable; luego se procedería con la estadística inferencial, a partir de la aplicación de pruebas estadísticas paramétricas o no paramétricas, según el tipo de dato disponible y las características de cada variable por analizar. También, en este momento deben aparecer definidos los criterios para la toma de decisión estadística (nivel de significación o valor alfa).

Cabe señalar que, alternativamente, en la investigación bajo un enfoque CUALITATIVO se hace referencia a los **ejes** de investigación -en vez de describir variables- dado que se lleva una orientación prioritaria hacia los procesos; por ello, cuando se llega a la fase analítica de la investigación, es habitual que se proceda con categorías de análisis tras agrupar la información, siendo permisible la utilización de estadística descriptiva para mostrar algunos resultados.

Los **aspectos éticos** son inherentes a toda investigación y la acogida de normativa local e internacional debe declararse explícitamente en todo protocolo. Todo investigador clínico debe conocer, acoger y respetar las regulaciones y consideraciones éticas emitidas con relación a la investigación donde participen seres humanos, indistintamente de que sea experimental u observacional. A la vez, existe un consenso mundial en relación a que todo protocolo de investigación clínica deberá ser sometido a valoración por un Comité que deberá pronunciarse -con conocimiento de causa- sobre la investigación propuesta respecto a 2 tópicos: la evaluación ética y la evaluación de la validez y significación científicas. Claro está, un comité capacitado para las dos evaluaciones o por separado: un subcomité de evaluación ética y otro que evalúe la parte estrictamente científica. Vale la pena tener en cuenta que **una propuesta de investigación en seres humanos que no sea válida científicamente no puede ser ética**².

Uno de los principios éticos fundamentales aplicados a la investigación con humanos se refiere al **proceso de consentimiento informado**, cuya descripción y documento específico debe aparecer anexado a todo protocolo; cuando la investigación es aprobada para su desarrollo y se acoge la versión del consentimiento por el respectivo Comité, se espera que una copia será entregada a cada participante de previo al inicio del estudio.

Un apartado que contribuye a elevar la calidad técnica del protocolo lo constituye el conformado por las **referencias bibliográficas**; en todos los casos, dado que se trata de un documento científico, es fundamental uniformar las citas de acuerdo con los sistemas que gozan de aceptación internacional, tal como se aplica para las publicaciones biomédicas.

Finalmente, los **anexos y apéndices**, conforman un espacio donde se adjuntan documentos que complementan directamente la información expuesta en el protocolo, a saber: Formulario para recoger datos, Formulario de Consentimiento Informado, Tabla con la distribución de grupos de pacientes (si procede), Descripción de técnicas o metodología operativa o analítica relacionada con las variables objeto de estudio, Autorización para realizar el proyecto emitida por las distintas autoridades locales (jefe de servicio, director médico, etc), Aval emitido por la instancia académica, Aprobación de un comité científico o de investigación local, Declaración firmada del investigador responsable (realizar el proyecto, adherirse al protocolo, conflicto de intereses, etc); Declaración firmada del compromiso de los investigadores colaboradores, Presupuesto, etc.

En conclusión, los protocolos son documentos científicos, administrativos y legales que deben acoger formalidades ya consensuadas, esos requerimientos son ineludibles y se debe brindar la información

² Emanuel E 1999, Rodríguez E 2002.

precisa y pertinente. Un buen protocolo traduce la claridad y sistematización de ideas y procedimientos de un buen investigador, de modo que una vez aprobado, se continúa el proceso de la investigación científica para recoger los datos, analizar resultados y elaborar informe, en concordancia con lo propuesto formalmente. Un buen protocolo es un insumo más, en procura de garantizar el respecto a los derechos de las personas participantes.

LECTURAS RECOMENDADAS

Asociación Vía Libre/ Comité Institucional de Bioética: Normas para la redacción del Consentimiento Informado, recomendadas por CIOMS. Publicación científica N° 563, CIOMS. (<http://www.vialibre.org.pe/CIB-NorCons%20Infor.pdf>) 11-12-07

Barrantes R.: Investigación: un camino al conocimiento. EUNED 1999.

Código de Nuremberg 1947. (<http://www.uchile.cl/bioetica/doc/nurem.htm>) 11-12-07

Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial: Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 2000, con clarificaciones 2002 y 2004. (http://www.cemic.edu.ar/descargas/declaracion_helsinki.pdf) 11-12-07

Declaración internacional sobre datos genéticos humanos 2003.

Declaración y pautas éticas internacionales para la investigación y experimentación biomédica en seres humanos (CIOMS) 2002. (<http://www.bioetica.org/bioetica/cioms.htm>) 11-12-07

Emanuel E. ¿Qué hace que la investigación clínica sea ética? Siete requisitos éticos. En: Pellegrini A, Macklin R, eds. Investigación en Sujetos Humanos: Experiencia Internacional. Santiago: Programa Regional de Bioética OPS/ OMS; 1999: 33-46.

Guía ICH tripartita y armonizada para la buena práctica clínica (BPC) 1994 (<http://www.ich.org/LOB/media/MEDIA435.pdf>) 11-12-07

Hernández R y cols.: Metodología de la investigación, 3° ed. Mc Graw Hill 2003.

ICH Steering Committee: Efficacy guidelines E-1 a E-15, codificación 2005: (<http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>) 11-12-07.

Informe Belmont: Principios éticos y directrices para la protección de sujetos humanos en investigación 1974. (http://www.ecu.edu/irb/docs/Belmont%20Report_Spanish.pdf) 11-12-07

Laporte JR: Principios básicos de investigación clínica, 2001. Fundació Institut Català de Farmacología, actualizado 2007 (<http://www.icf.uab.es/lilibre/lilibre.htm>) 11-12-07.

Rodríguez E.: Comités de evaluación ética y científica para la investigación en seres humanos y las pautas CIOMS 2002. Acta bioeth., 2004, vol.10, no.1, p.37-48. (<http://www.monografias.com/trabajos904/investigacion-humanos-cioms/investigacion-humanos-cioms.shtml>) 11-12-07

Sáenz-Campos D, Tinoco Z.: Introducción a la investigación científica. Rev fármacos 1999, 12(1): 60-77.

Subárea de Investigación y Bioética, CENDEISS: El consentimiento informado. Boletín 5, junio 2004.

Tinoco Z, Sáenz-Campos D.: Investigación científica: protocolos de investigación. Rev fármacos 1999, 12(1):78-101.

⏟