

Formación Continuada en Trastornos Adictivos

Volumen 3, 2006

manual introdutorio

a la investigación en drogodependencias

Financiado por



© Coordinadores:

Javier Ballesteros

Marta Torrens

J. Carlos Valderrama Zurrián

Edita: Sociedad Española de Toxicomanías

ISBN: 84-611-4441-4

ISSN: 1886-9793

Imprime: Martín Impresores, S.L.

Depósito legal:

Manual introductorio a la investigación en drogodependencias

Financiado por



INDICE

PRÓLOGO	7
Carmen Moya Garcia	
CAPÍTULO 1	
La investigación en drogodependencias. Introducción	9
Fernando Rodríguez de Fonseca	
CAPÍTULO 2	
Fuentes de información sobre abuso de sustancias en Internet: bases de datos, centros de documentación, listas de distribución, sitios web y redes cooperativas	19
Rafael Aleixandre Benavent, Gregorio González Alcaide, Juan Carlos Valderrama Zurián	
CAPÍTULO 3	
Plan general de una investigación: desde la pregunta de investigación a la difusión de los hallazgos	41
Francisco González Saiz, Ignacio Ruz Franzí, Joseba Iraurgi	
CAPÍTULO 4	
Revisión de los principales diseños de investigación en drogodependencias. Niveles de la evidencia	49
Javier Ballesteros	
CAPÍTULO 5	
Ensayos clínicos	57
Marta Torrens, Francina Fonseca, Josep Eladi Baños, Magi Farré	
CAPÍTULO 6	
Estudios analíticos en drogodependencias: estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Ejemplos prácticos	73
Antonia Domingo-Salvany, Gregorio Barrio Anta, María Teresa Brugal Puig	
CAPÍTULO 7	
Estudios transversales : las encuestas por muestreo	85
Joan Trujols Albert.	
CAPÍTULO 8	
Instrumentos para la valoración, diagnóstico y evaluación en drogodependencias	97
Joseba Iraurgi Castillo, Francisco González Saiz	
CAPÍTULO 9	
Análisis de resultados. Introducción a las técnicas estadísticas	113
Noelia Llorens Aleixandre, Amparo Sánchez Máñez, Víctor Agulló Calatayud	

CAPÍTULO 10	
Análisis de resultados. Revisiones sistemáticas y metaanálisis	123
Francina Fonseca, Magí Farré, Marta Torrens	
CAPÍTULO 11	
Aspectos éticos y legales: Comité ético de investigación clínica, consentimientos informados	137
Magí Farré, Marta Torrens	
CAPÍTULO 12	
Lectura crítica de un estudio	157
Javier Ballesteros	
CAPÍTULO 13	
Publicación del artículo final: metodología, aspectos éticos y requerimientos editoriales en función del diseño	163
Marta Pulido	
CAPÍTULO 14	
Grupo de investigación en drogodependencias	179
Gregorio González Alcaide, Miguel Castellano Gomez, Carolina Navarro Molina	
CAPÍTULO 15	
Convocatorias de investigación en drogodependencias	195
Victor Agulló Calatayud, Lourdes Castello Cogollos	

PRÓLOGO.

Carmen Moya Garcia.

Delegada del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas

La investigación es una herramienta esencial en toda política sobre drogas. Afortunadamente, desde hace años, los investigadores españoles en este sector ocupan un lugar destacado dentro del panorama internacional.

Por otro lado, y superadas ya las urgencias presupuestarias de los primeros años del Plan Nacional sobre Drogas, que privilegiaban fundamentalmente los ámbitos de la prevención y de la asistencia terapéutica y la incorporación social de los drogadictos, en la actualidad y desde hace años, cada vez se dedican más recursos económicos para la actividad investigadora, tanto desde la Administración Central como desde las Comunidades Autónomas.

Desde la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, llevamos desde hace años aportando recursos a esta actividad, a través de diversas vías. Por un lado, mediante las ayudas a los programas que llevan a cabo las Organizaciones no Gubernamentales.

En segundo lugar, subvencionando a las Comunidades Autónomas la realización de diversos programas, entre los que se encuentran los dedicados a estudios e investigaciones.

Y, por último, mediante una orden específica de apoyo a los proyectos de investigación sobre drogodependencias que llevan a cabo los centros españoles de I + D, tanto de carácter público como privado.

Todas estas actuaciones se enmarcan en el Plan de Acción sobre Drogas, 2005-2008, elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo. Este Plan incluye entre sus cinco ejes de actuación uno dedicado específicamente a la "Mejora del conocimiento", dentro del cual figuran diferentes acciones orientadas específicamente a la investigación.

Este Manual que ahora se edita es fruto del trabajo de la Sociedad Española de Toxicomanías, y la colaboración de una serie de personas, gracias a la subvención proporcionada desde esta Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.

El Manual va dirigido fundamentalmente a profesionales sanitarios que trabajan en la clínica de las toxicomanías, básicamente en el primer nivel de atención sanitaria.

Su objetivo no es otro que impulsar la actividad investigadora en este sector, dentro del ámbito de actuación que le es propio. Estos profesionales, por el tipo de trabajo que realizan y su cercanía a los afectados por el consumo de drogas, pueden llevar a cabo estudios e investigaciones que, si bien, son de un alcance limitado, pueden resultar muy útiles para un amplio sector de los estudiosos de las drogodependencias.

El Manual aborda los aspectos más importantes de como realizar una investigación y sobre todo estimula el espíritu de búsqueda que conviene mantener para poder finalmente hallar. Me parece importante el resaltar el punto de vista tan variado gracias al trabajo de una serie de profesionales que cada uno desde su área de conocimientos aportan de una manera clara y sencilla.

Quiero felicitar a los autores de este libro por su trabajo, y animar a todos aquellos profesionales que se dedican a la clínica en drogodependencias a desarrollar, dentro de su actividad asistencial habitual, aquellos estudios que les sean factibles, a fin de aportar su contribución para una mejor comprensión de las circunstancias que rodean el consumo de drogas y el perfil de los consumidores.

CAPÍTULO 1.

LA INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS. INTRODUCCIÓN.

Fernando Rodríguez de Fonseca.

Investigador Biomédico. Fundación IMABIS.
 Coordinador de la Red de Trastornos Adictivos.
 Hospital Carlos Haya. Málaga.

1. La Drogodependencia como problema científico y sanitario.

El uso de drogas capaces de modificar los comportamientos motivados está muy extendido en la población general. Como podemos observar en la tabla 1, el uso de ciertas drogas ilegales afecta a sectores cada vez más crecientes de la población¹. Si tenemos en cuenta, que el uso del alcohol y del tabaco presentan prevalencias muy superiores a las de estas drogas, nos encontramos ante uno de los mayores problemas sanitarios tanto por prevalencia como por su alto impacto social. Baste como indicador el reseñar que países europeos como Holanda o Suecia dedican cerca del 1% de su gasto público (0.96 y 0.8% respectivamente) a la atención sanitaria, los cuidados sociales, las medidas legales y la investigación destinadas a luchar contra la dependencia a drogas¹.

Tabla 1. Prevalencia a lo largo de la vida del uso de algunas drogas por la población general española. Datos obtenidos mediante encuesta domiciliaria.

AÑO	RANGO DE EDAD	TAMAÑO MUESTRAL	CANNABIS (%)	COCAINA (%)	ANFETAMINA (%)	EXTASIS (%)
1995	15-64	8888	14.2	3.7	2.5	2.0
1997	15-64	12515	21.7	3.2	2.6	2.5
1999	15-64	12234	19.8	3.2	2.2	2.4
2001	15-64	14113	24.5	4.9	3.0	4.2
2003	15-64	12033	29.9	5.9	3.2	4.6

Fuente, Observatorio Europeo de Drogas, 2006.

<http://stats06.emcdda.europa.eu/en/elements/gpstab02a-en.html>

Como es de esperar de sus raíces y de los actores intervinientes, la drogodependencia como problema sanitario es complejo, y su estudio requiere una concepción transversal y multidisciplinar. Resulta tan importante el conocer los determinantes de las acciones agudas y crónicas de cada droga, como los mecanismos que facilitan su difusión, patrones de uso, penetración social, posibilidades de prevención e intervención, cambios a tiempo

real, etc... No es posible concebir por tanto un abordaje puramente médico, sociológico o legislativo del problema. La propia concepción de la adicción a drogas como enfermedad nos dice mucho al respecto: la adicción a drogas es una enfermedad crónica, recidivante, que se caracteriza por la pérdida del control sobre el uso de una sustancia, que pasa a ocupar un lugar preferencial en la vida del individuo. Es una enfermedad en la que se alteran los mecanismos de regulación de la conducta, en especial, los que atañen al control motivacional y emocional^{2,3,4}. Y es esta naturaleza la que delimita el marco en el que hemos de plantearnos el abordaje preventivo, diagnóstico, terapéutico, educativo y legislativo de las drogodependencias: su determinante biológico crucial⁵. Durante los últimos 75 años se han producido sucesivas epidemias de abuso de sustancias, caracterizadas por la aparición bien de nuevas drogas o bien de nuevos patrones de consumo. La naturaleza restringida de las sustancias químicas capaces de inducir a su abuso, y el hecho de que todas ellas lo hacen también en modelos animales de autoadministración, indican la existencia de un sustrato biológico común a todas ellas en la génesis del ciclo de adicción. La adicción es una enfermedad que afecta a uno de los sistemas funcionales más relevantes, activos y antiguos del organismo: el circuito de control de las respuestas motivadas (entendiendo como motivación todo aquello que orienta y guía nuestros actos hacia un propósito), incluyendo al circuito de la recompensa y a los elementos funcionales asociados. Las estructuras neuroanatómicas que rigen el comportamiento motivado, y que son diana de las drogas de abuso, se extienden a lo largo del sistema nervioso integrando las funciones de los sistemas más primitivos de control homeostático (los responsables del mantenimiento de la identidad del individuo y del de la especie) y las de los circuitos corticales de procesamiento sensorial y cognitivo más complejos. Genéricamente estas estructuras se agrupan bajo el nombre de sistema límbico, y participan tanto en el procesamiento de los fenómenos agudos de recompensa que activan las drogas de abuso, como en las neuroadaptaciones asociadas a la administración crónica de dichas sustancias y en los fenómenos de aprendizaje que conducen a la formación del hábito anómalo, una de los rasgos que caracteriza a los adictos^{2,3,4}. Hay que destacar el hecho de que la existencia de mecanismos biológicos a corto y a largo plazo de las drogas se corresponde plenamente con la clínica diferencial de los efectos agudos de las mismas (problema del abuso puntual, su toxicidad y las consecuencias adicionales (por ejemplo la accidentabilidad), y la de la adquisición del fenotipo adicto, un cambio comportamental y fisiológico (alostasis) que genera un patología crónica recidivante para la que apenas tenemos recursos terapéuticos.

Precisamente una de las grandes paradojas en nuestra comprensión de la drogodependencia, la que constituye el principal problema científico, y por ende sanitario, es que conociendo el sustrato biológico de la enfermedad, el mecanismo de actuación de las drogas de abuso, y su impacto sobre la fisiología de los procesos cognitivos, no hemos sido capaces de generar herramientas eficaces para abordar clínicamente el problema. Resulta sorprendente que el problema científico y médico de la adicción sea imagen especular de otras patologías mentales, en las cuales, desconociendo casi todo sobre su neurobiología, sí tenemos herramientas diagnósticas y terapéuticas eficaces. La investigación clínica en el ámbito de las drogodependencias se convierte pues en una necesidad imperiosa, y que afecta a todos los métodos y rangos de diagnóstico y terapia^{5,6,7}. El beneficio de investigar clínicamente en adicciones es indudable: como señalaba O'Brien en 1988, por cada unidad monetaria invertida en investigar y tratar las drogodependencias, se ahorrarian entre 4 y 12 veces en costes derivados de los problemas que estas ocasionan^{6,8}. En este capítulo, y a lo largo

del manual, se abordarán los principales determinantes e instrumentos necesarios para investigar sobre la adicción a drogas, con el objetivo de facilitar el abordaje científico multidisciplinar que el problema demanda.

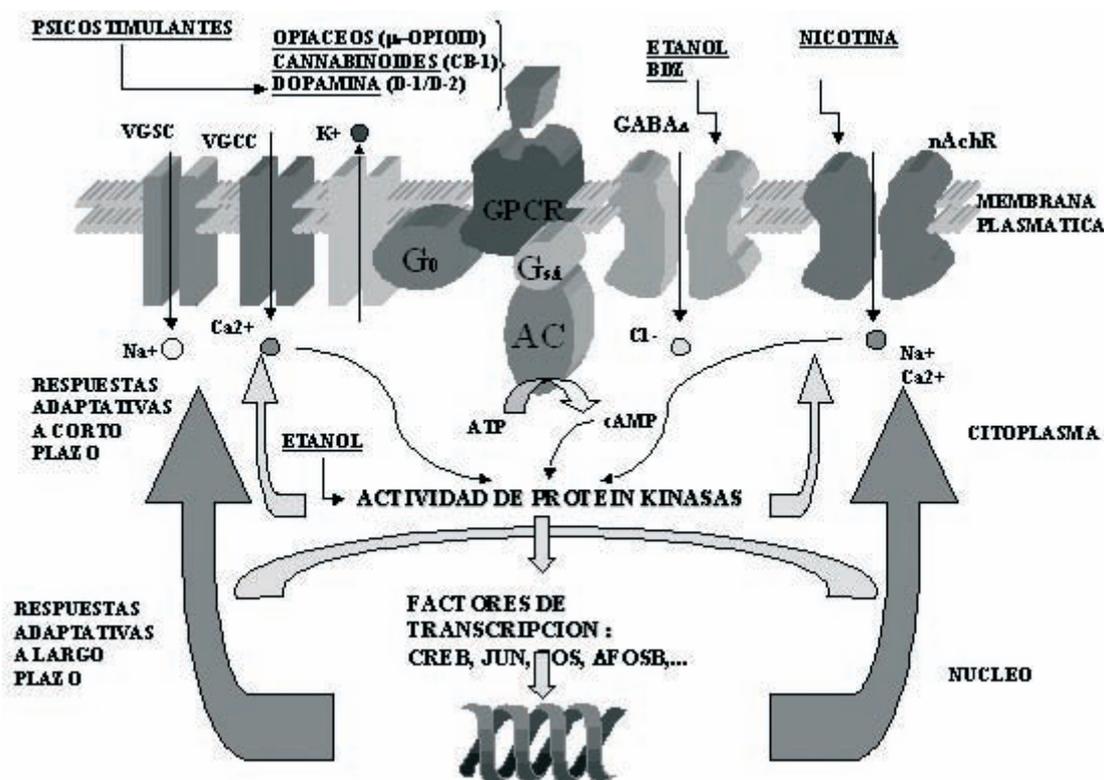
2. Que información disponemos y cuáles son los retos.

En la actualidad conocemos una parte importante de la fisiopatología de la adicción, en especial en lo que atañe al mecanismo molecular de actuación de las drogas de abuso, las repercusiones agudas sobre la funcionalidad cerebral y las consecuencias a largo plazo de la exposición a estas sustancias^{2,4,9-11}. Este conocimiento ha puesto sobre la mesa un importante número de propuestas diagnósticas y terapéuticas, muchas de las cuales quedan por ensayar^{6,7,12}. Las herramientas diagnósticas están permitiendo afinar en la identificación de fenotipos, y se ha comenzado a esclarecer las relaciones de la adicción a drogas con otras patologías, separando comorbilidad de trastornos inducidos por las mismas¹³⁻¹⁵. Así mismo se está avanzando en la identificación de factores de vulnerabilidad genética y ambiental, lo que facilitará tanto la prevención como el desarrollo de estrategias terapéuticas¹⁶⁻¹⁸.

En lo que atañe a los mecanismos moleculares de acción de las drogas de abuso, podemos afirmar que conocemos los aspectos más importantes de las dianas de actuación de cada droga de abuso, y que el reto actual consiste en la identificación y comprensión de los desequilibrios producidos entre los sistemas fisiológicos que gobiernan el comportamiento, alterados por el impacto que cada droga ejerce sobre ellos. La investigación básica está en la actualidad intentando identificar cómo estos desequilibrios funcionales conducen a la aparición de los diversos fenotipos en los pacientes, modelizando su contribución en las etapas de exposición inicial, dependencia, abstinencia y recaída. Un gran hallazgo fue la constatación de la presencia de los elementos de actuación de las drogas de abuso y su ubicación en los mismos circuitos neuronales. Como se muestra en la figura 1, la mayor parte de las drogas de abuso actúan en dianas específicas situadas en las neuronas del circuito de recompensa, generalmente receptores para neurotransmisores utilizados por estas células, o sistemas de recaptación / transporte de estos neurotransmisores. Estos sistemas de neurotransmisión se ubican en torno a: a) las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral que proyectan al telencéfalo, b) a las conexiones de estas áreas telencefálicas de proyección dopaminérgica con otras estructuras relevantes en el procesamiento emocional y cognitivo, y c) los sistemas de regulación por retroalimentación que descienden desde el telencéfalo hasta las neuronas dopaminérgicas o actúan localmente en el mesencefalo para modular el circuito de recompensa. Todos estos neurotransmisores convergen en rutas intracelulares que determinan la funcionalidad aguda del circuito y sus neuroadaptaciones tras la exposición crónica^{2,3,10}. Esta participación ha podido demostrarse en estudios genómicos utilizando modelos animales de preferencia a drogas o de inducción de drogodependencia en fenotipos genéticamente no vulnerables, en los cuales se ha podido constatar la participación de todos estos elementos^{19,20}. En la tabla 2 se muestra, por ejemplo, la lista de genes candidatos que se han obtenido de un estudio extenso en ratas alcohólicas, comparando los genes identificados en ratas con preferencia por alcohol determinada genéticamente con aquellos encontrados en animales hechos alcohólicos por ciclos repetidos de exposición a la droga. Como puede observarse la mayor parte de los genes, son candidatos identificados en otras adicciones²¹ y algunos de ellos ya han dado lugar a ensayos clínicos para el tratamiento de diversas drogodependencias.

Figura 1

La mayor parte de las drogas de abuso actúan en dianas conocidas situadas en las neuronas del circuito de recompensa. Estas dianas son receptores para neurotransmisores acoplados a proteínas G (GPCR) de Dopamina, serotonina, noradrenalina, GABA, Glutamato, peptidos opioides, etc..., receptores ionotrópicos para GABA o glutámico o sistemas de recaptación/degradación de monoaminas. También pueden modificar directamente canales iónicos dependientes de voltaje (VGSC, VGCC). Todos estos mecanismos convergen en el citoplasma de la célula induciendo neuroadaptaciones a corto plazo (actividad de segundos mensajeros y de protein –quinasas) o a largo plazo (con participación de cambio fenotípico en los genes transcritos, es decir, en el transcriptoma), que en última instancia afectan al fenotipo comportamental del individuo. La mayoría de los genes candidatos a dianas terapéuticas de la adicción pertenecen a los genes aquí representados.



Sin embargo, conociéndose las dianas de actuación de las drogas de abuso y la participación de estos genes, resulta extraordinariamente llamativa la falta de instrumentos diagnósticos y terapéuticos eficaces capaces de ayudarnos a identificar tanto los diversos fenotipos de pacientes adictos como los recursos para el tratamiento que les puedan ser útiles. Pese a existir un gran número de propuestas farmacológicas eficaces para la terapéutica de la drogodependencia²², derivadas de los resultados de los estudios en modelos animales, y que van más allá de las terapias de mantenimiento (i.e., terapias de sustitución con metadona o con nicotina para las adicciones a heroína y a tabaco) y de los soportes para enfermedades asociadas/comorbilidades (i.e. tratamiento de la ansiedad y de la depresión), la realidad clínica, sin embargo, es muy diferente, cuestionándose la validez de estas propuestas ante la falta de eficacia clínica²³. Este es el segundo gran reto de la investigación en drogodependencias, trasladar la información obtenida en los estudios básicos a propuestas eficaces clínicas, especialmente en la prevención de las recaídas tras un periodo libre de consumo.

Tabla 2. Lista de genes candidatos para el fenotipo alcohólico obtenida por el consorcio Targalc, V programa marco de la Unión Europea, en modelos murinos. (Rodríguez de Fonseca y col., datos no publicados). Los resultados corresponden a los genes que determinan búsqueda y consumo compulsivo de alcohol, y cuya regulación se altera en el cerebro de ratas alcohólicas.

GEN O FAMILIA DE GENES	
1.	Genes relacionados con receptores de glutamato o su recaptación (NR1, GLAST, GluRA,C, mGluR5 etc.)
2.	Receptor cannabinoide CB1 y genes de producción/degradación de endocannabinoides
3.	Neuropeptido y sus receptores
4.	Receptor para dopamina D3
5.	Genes Periodicos (per 1 y per 2)
6.	Receptores para GABA
7.	Nociceptina/Orfanina FQ
8.	β -arrestina
9.	Kinasas activadas por mitógenos (MAPK, ERK, MEK)
10.	ATPasa Na ⁺ /K ⁺ dependiente del cono de arranque axónico

3. Tipos de estudios: de la investigación básica a la investigación clínica.

Instrumentos diagnósticos. Ensayos clínicos controlados y farmacogenómica.

Como se ha reseñado anteriormente, los estudios realizados durante los últimos treinta años han permitido establecer un conjunto de modelos de investigación básica que han ayudado al esclarecimiento de una parte importante de los mecanismos de actuación de las drogas de abuso, así como han permitido identificar potenciales fármacos aplicables al tratamiento de estas patologías. Pese a las reticencias de la Industria Farmacéutica, cuyos estudios de mercado han desaconsejado históricamente el desarrollo de investigación de medicamentos contra la adicción, sí se ha realizado un número considerable, aunque insuficiente, de ensayos clínicos en adicciones. Sin embargo, las revisiones sistemáticas realizadas sobre la eficacia de estos ensayos clínicos/propuestas terapéuticas, e incluso sobre tratamientos en uso, han demostrado que estamos muy lejos de conseguir una eficacia clínica comparable a la que se obtiene en otras patologías. (véanse las revisiones sistemáticas del grupo Cochrane sobre drogas y alcoholismo²³). En algunos casos, como en la adicción a cocaína, el resultado de las revisiones sistemáticas arroja una nula eficacia

terapéutica e incluso un efecto contraproducente de las terapias ensayadas. La causa del error en la traslación de los estudios básicos a propuestas clínicas efectivas es múltiple, y pasa por la falta de comunicación entre los grupos básicos y los grupos clínicos, el planteamiento erróneo de ciertas propuestas de investigación animal, la no aplicabilidad de ciertos fármacos en base a la diana seleccionada (múltiples efectos adversos, como la anhedonia, malestar general y no tolerancia de los neurolépticos en el tratamiento de la adicción a cocaína), la insuficiencia diagnóstica, la falta de fenotipación de los pacientes y la falta de estudios extensos de farmacogenómica acoplados a ensayos clínicos reglados en grandes poblaciones²²⁻²⁶.

Esta situación demanda un cambio en los paradigmas de investigación en drogodependencias que pasa, entre otros, por los siguientes hitos:

- a) La correcta identificación del paciente, su correcto diagnóstico y el cribaje de comorbilidades mediante una correcta historia clínica. El desarrollo de instrumentos específicos como la entrevista estructurada PRISM^{14,15} puede ayudar a seleccionar y fenotipar correctamente a los pacientes. Se requiere mucho trabajo en esta área, que ha quedado relegada históricamente por el espectacular avance de los psicofármacos y su probada eficacia en otras patologías del comportamiento.
- b) El desarrollo adicional de pruebas funcionales (incluyendo farmacogenómica aplicable a farmacocinética y farmacodinámica de cada tipo de droga de abuso) y de neuroimagen que puedan ayudar a identificar subgrupos de pacientes. Queda prácticamente casi todo por hacer, y habrá que aprender de las experiencias obtenidas en los grandes estudios genómicos de asociación puestos en funcionamiento, que están confirmando la complejidad de las enfermedades crónicas más prevalentes, obligando a una aproximación personalizada de la terapéutica: ya no es sólo genética, sino también vulnerabilidad individual dependiente del entorno^{21, 26,27}. Se requieren por tanto estudios amplios, en poblaciones diversas, separadas por distancias y hábitos de vida, para caracterizar la contribución del factor genético al fenotipo y el impacto ambiental como modificador epigenético.
- c) La puesta en marcha de ensayos clínicos extensos, en pacientes seleccionados y bien fenotipados, en los que no sólo se han de evaluar los fármacos ya autorizados para patologías relacionadas (estudios de nueva indicación de un medicamento ya en el mercado, que son los más abundantes), sino también de nuevos medicamentos diseñados específicamente para las nuevas dianas propuestas. Cualquiera de los dos tipos de investigación debería contar con el apoyo de la industria farmacéutica, pero en su ausencia, deberá ser realizada por los investigadores mediante la puesta en marcha de plataformas farmacogenómicas que permitan realizar estos estudios desde las instituciones públicas. El sorprendente fracaso de las iniciativas terapéuticas puestas en marcha hasta la fecha no debe suponer sino un aliciente para el desarrollo de estos estudios. Esto es especialmente cierto en el ámbito de las recaídas, talón de Aquiles del tratamiento de la adicción y cuya neurobiología es quizá uno de los puntos oscuros que más investigación básica traslacional demanda²⁸.

4. El problema de los estudios de campo: que ocurre en la sociedad y que vemos en la clínica.

Pero si la investigación en drogodependencias se limitase a la traslación a la clínica de los resultados de la investigación básica, nos quedaríamos cortos. Es más, casi se puede augurar el fracaso de tal planteamiento ante el reto de conseguir un correcto abordaje del problema de la adicción. La dinámica de incorporación de nuevas drogas, patrones de consumo diferentes, poblaciones expuestas cambiantes, consecuencias medicas imprevistas, etc.. es arrolladora. Es imposible pensar que se puede prescindir de la necesaria información directa procedente de los estudios epidemiológicos de campo. Como ejemplo cercano, podemos evaluar qué ha pasado en España durante los últimos 30 años. Si durante la década de los 80, el fenómeno de abuso de drogas asociado a la administración parenteral de las mismas quedó unido a la diseminación de la infección por VIH, y su gran mortalidad, los siguientes 20 años evidenciaron un proceso de cambio dinámico que modificó rápidamente el tipo de paciente que podíamos encontrar en la clínica. Debido seguramente a las políticas de prevención y control del consumo de heroína y de la epidemia de VIH, así como a la tendencia cíclica que caracteriza todos los procesos de difusión masiva del consumo de cualquier sustancia, la última década del siglo supuso una transformación radical en el tipo de sustancias consumidas y en los patrones de administración de las mismas. Las nuevas generaciones fueron incorporándose cada vez con menor frecuencia al consumo de heroína y además muchos de los antiguos consumidores abandonaron la inyección como vía principal de administración, sustituyéndola fundamentalmente por la vía pulmonar en un proceso con un gradiente geográfico ciertamente sugestivo desde la perspectiva epidemiológica. La cocaína, que siempre había sido consumida por un mayor número de personas que la heroína, pero cuyos efectos sobre la salud comunitaria no habían sido tan perceptibles comenzó a manifestarse, "dar la cara" de forma que en los últimos años en algunas ciudades, como Barcelona, los problemas de salud asociados al consumo de cocaína superan ya a los asociados al consumo de heroína. Durante esa última década del siglo pasado se produjo también la extensión del consumo de un conjunto de derivados anfetamínicos, popularmente conocidos como éxtasis junto con el de otras sustancias con poco o ningún parecido farmacológico con ellas (como la ketamina o el GHB) y que en conjunto suelen recibir el nombre de drogas de diseño. Pese a sus grandes diferencias farmacológicas y por tanto a sus efectos deseados e indeseados sobre los consumidores, todas esas sustancias comparten entre sí características epidemiológicas claras: son consumidas generalmente por gente muy joven, de un amplio sector de capas sociales y prácticamente siempre en un contexto recreacional y festivo, que incluye el uso de otras sustancias psicoactivas, especialmente alcohol, cannabis y cocaína. En su conjunto, por tanto, la población que podemos encontrar que demanda asistencia ha cambiado y es previsible que siga haciéndolo a medida que surjan nuevos compuestos, patrones de usos y movimientos sociológicos/ culturas alternativas. Es imprescindible conciliar por tanto la investigación traslacional con el reto de integrar las nuevas variantes de la enfermedad que se generan en el entorno social. Como metáfora podría compararse este dinamismo en la patogenia de la adicción con el de las mutaciones rápidas y aleatorias que usa el mismo virus del VIH (u otros patógenos) para escapar de los mecanismos de defensa contra la infección.

5. Cómo afrontar los nuevos retos: proyectos de investigación cooperativos.

Con todos estos antecedentes es lógico pensar que la investigación en drogodependencias tiene que mimetizar el mismo carácter transversal que observamos en su descripción como fenómeno social, capaz de demandar especialistas tan divergentes como los químicos de síntesis o los expertos jurídicos. Cualquier proyecto de investigación en drogodependencias no puede perder este punto de mira y ha de apostar por la cooperación multidisciplinar de entrada. Este hecho condujo la Unión Europea a promover en su VI programa marco iniciativas como las redes de excelencia o los proyectos integrados de investigación en drogas de abuso como el proyecto GENADDICT²⁹. Estos proyectos pretenden aunar los esfuerzos de básicos, clínicos, epidemiólogos y empresas para dar respuesta a las preguntas sobre la naturaleza de la adicción, su diagnóstico, su tratamiento y su prevención. En España se han puesto en marcha iniciativas locales como la Red de Trastornos Adictivos, que auna grupos de investigación básica, clínica y epidemiológica³⁰.

La red de trastornos adictivos funciona desde el año 2003 y tiene como objetivos:

- a) avanzar en el conocimiento de los mecanismos biológicos de la adicción a drogas,
- b) determinar las contribuciones genéticas y epigenéticas que configuran la vulnerabilidad a la adicción,
- c) determinar los condicionantes biológicos y culturales del policonsumo de drogas;
- d) definir los fenotipos clínicos de los adictos y describir la patología adictiva y sus complicaciones asociadas,
- e) determinar estrategias terapéuticas, buscando nuevos métodos de tratamiento, incluyendo la identificación de dianas farmacológicas y el diseño de nuevos fármacos
- f) difundir esta información hacia los sectores sanitarios para establecer definitivamente que es la patología adictiva y su lugar en la asistencia sanitaria
- g) difundir los conocimientos adquiridos hacia la sociedad para favorecer estrategias preventivas y actitudes favorables hacia los adictos como enfermos y
- h) formar profesionales expertos en adicciones en los campos investigador y asistencial

Esta iniciativa no es única en Europa, pero nos sirve como ejemplo para delimitar que ha de ser la investigación en drogas de abuso: qué objetivos y que instrumentos han de utilizarse para conseguir ahondar en el conocimiento de una de las patologías más prevalentes y difíciles de abordar.

6. Conclusiones.

La investigación en drogodependencias debe estructurarse en torno a tres pilares importantes a) la necesidad de integrar la investigación básica con la clínica, para un correcto trasvase de la información desde los modelos experimentales, en especial en lo que atañe a herramientas diagnósticas y terapéuticas, b) la configuración de equipos multidisciplinarios capaces de abordar la naturaleza cambiante del fenómeno adictivo, su amplia penetración social y su irrefutable dificultad de abordaje clínico y social, y c) la necesidad de apostar por las nuevas tecnologías que permitan integrar las informaciones procedentes de los múltiples sectores involucrados, imitando lo que tan buenos resultados está dando en otras patologías prevalentes como la enfermedad cardiovascular y la diabetes. La presentación de cualquier proyecto de investigación tiene que considerar estos tres elementos si quiere poder dar el valor añadido adicional que requiere el enfrentarse a la resolución de cualquiera de los problemas que a diario nos plantean los drogodependientes.

7. Referencias.

1. Observatorio Europeo de Drogas. Boletín Estadístico Anual. Lisboa, 2006. Consultado el 20 de diciembre de 2006. Disponible en: <http://stats06.emcdda.europa.eu/en/page001-en.html>
2. Koob GF, Le Moal M. Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*. 1997; 278: 52-8.
3. Rodríguez de Fonseca F, Navarro M. Role of the limbic system in dependence on drugs. *Ann Med*. 1998; 30:397-405.
4. Everitt BJ, Robbins TW. Neural systems of reinforcement for drug addiction: from actions to habits to compulsion. *Nat Neurosci*. 2005 ; 8 :1481-9.
5. Dackis C, O'Brien C. Neurobiology of addiction: treatment and public policy ramifications. *Nat Neurosci*. 2005; 8:1431-6.
6. O'Brien CP. A range of research-based pharmacotherapies for addiction. *Science*. 1997; 278:66-70.
7. Moras K. The value of neuroscience strategies to accelerate progress in psychological treatment research. *Can J Psychiatry*. 2006; 51:810-22.
8. Reuter P, Pollack H. How much can treatment reduce national drug problems? *Addiction*. 2006; 101:341-7.
9. Spanagel R, Heilig M. Addiction and its brain science. *Addiction*. 2005; 100:1813-22.
10. Nestler EJ. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci*. 2005; 8:1445-9.
11. Bechara A. Decision making, impulse control and loss of willpower to resist drugs: a neurocognitive perspective. *Nat Neurosci*. 2005; 8:1458-63.
12. CME Institute of Physicians Postgraduate Press; O'Brien CP, Koob GF, Mee-Lee D, Rosenthal RN. New developments in addiction treatment. *J Clin Psychiatry*. 2006 ; 67:1801-12.
13. Dani JA, Harris RA. Nicotine addiction and comorbidity with alcohol abuse and mental illness. *Nat Neurosci*. 2005; 8:1465-70.
14. Torrens M, Serrano D, Astals M, Perez-Dominguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2004;161:1231-7.
15. Hasin D, Samet S, Nunes E, Meydan J, Matseoane K, Waxman R. Diagnosis of comorbid psychiatric disorders in substance users assessed with the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders for DSM-IV. *Am J Psychiatry*. 2006; 163:689-96.
16. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, Benowitz NL, Dolan ME, Flockhart DA, et al. Pharmacogenetics Research Network. The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther*. 2007; 81:328-45.

17. Kreek MJ, Nielsen DA, Butelman ER, LaForge KS. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. *Nat Neurosci.* 2005; 8:1450-7.
18. Uhl GR. Molecular genetics of addiction vulnerability. *NeuroRx.* 2006 Jul; 3(3):295-301.
19. Mulligan MK, Ponomarev I, Hitzemann RJ, Belknap JK, Tabakoff B, Harris RA, et al. Toward understanding the genetics of alcohol drinking through transcriptome meta-analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2006; 103:6368-73.
20. Base de datos pública de las acciones del alcohol sobre el transcriptoma en *Drosophila melanogaster*. Consultado el 20 de diciembre de 2006. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/geo/query/acc.cgi?acc=GSE5382>
21. Kreek MJ, Bart G, Lilly C, LaForge KS, Nielsen DA. Pharmacogenetics and human molecular genetics of opiate and cocaine addictions and their treatments. *Pharmacol Rev.* 2005;57:1-26.
22. Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 2002; 1: 710-26.
23. The Cochrane Library. Grupo de estudios sobre drogas y alcohol. Revisiones sistemáticas de estudios sobre tratamientos en drogodependencias. Consultado el 20 de diciembre de 2006. Disponible en: http://www.mrw.interscience.wiley.com/cochrane/cochrane_clsystrev_crglist_fs.html
24. Koob GF. The neurobiology of addiction: a neuroadaptational view relevant for diagnosis. *Addiction.* 2006 Sep; 101 Suppl 1:23-30.
25. Olmstead MC. Animal models of drug addiction: Where do we go from here? *Q J Exp Psychol (Colchester).* 2006 Apr; 59(4):625-53.
26. Fowler JS, Volkow ND, Kassed CA, Chang L. Imaging the addicted human brain. *Sci Pract Perspect.* 2007 ; 3: 4-16.
27. Zeggini E, Weedon MN, Lindgren CM, Frayling TM, Elliott KS, Lango H, et al. Replication of genome-wide association signals in UK samples reveals risk loci for type 2 diabetes. *Science.* 2007; 316:1336-41.
28. Shaham Y, Hope BT. The role of neuroadaptations in relapse to drug seeking. *Nat Neurosci.* 2005 ; 8:1437-9.
29. Proyecto GENADDICT. VI Programa Marco de la Unión Europea. Consultado el 20 de diciembre de 2006. Disponible en: http://ec.europa.eu/research/headlines/news/article_05_02_11_en.html
30. Página web de la Red de Trastornos Adictivos. Consultado el 20 de diciembre de 2006. Disponible en: www.redrta.net

CAPÍTULO 2.

FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE ABUSO DE SUSTANCIAS EN INTERNET: BASES DE DATOS, CENTROS DE DOCUMENTACIÓN, LISTAS DE DISTRIBUCIÓN, SITIOS WEB Y REDES COOPERATIVAS.

Aleixandre Benavent R, González Alcaide G, Valderrama Zurián JC.

Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero.

Universitat de Valencia-CSIC. Valencia. España.

1. Introducción.

El actual desarrollo científico exige una constante actualización para mantenerse al día en la evolución y desarrollo de los conocimientos de cualquier disciplina^{1,2}. La expansión de Internet como forma de comunicación y difusión de la información ha puesto a disposición de los usuarios una enorme cantidad de recursos y fuentes de información, sin límites espaciales y prescindiendo de intermediarios expertos en el conocimiento y manejo de estos recursos³⁻⁷.

En este contexto, resulta fundamental que los profesionales sean capaces de encontrar por sí mismos la información que necesitan para el ejercicio profesional y las tareas de investigación, por lo que el conocimiento de las fuentes de información disponibles constituye la pieza clave en el proceso de formación y adquisición de nuevos conocimientos. A lo largo de este capítulo se recogen y comentan algunas de las principales fuentes de información sobre Abuso de Sustancias accesibles a través de Internet: bases de datos bibliográficas encargadas de recopilar y difundir la información de las publicaciones primarias, que posibilitan en muchos casos el acceso completo a los textos de las mismas, sitios web institucionales, tanto gubernamentales como de instituciones educativas y Fundaciones que tratan de reunir productos y servicios de interés para los profesionales del ámbito del Abuso de Sustancias. Asimismo, se presentan los principales centros de documentación españoles sobre Abuso de Sustancias, algunos de los cuales ofrecen también sus servicios documentales a través de Internet. También se tratarán, por su creciente importancia, algunas iniciativas surgidas en relación con el desarrollo de los sistemas de comunicación para facilitar el trabajo cooperativo y el contacto para el intercambio de experiencias e información entre los profesionales: listas de distribución, la Red de Trastornos Adictivos (RTA) y la Colaboración Cochrane (CC).

2. Bases de datos bibliográficas.

Las bases de datos bibliográficas permiten acceder de manera selectiva a la información relevante sobre un tema, aportando los datos identificativos necesarios para conocer quién es el responsable intelectual del documento primario y la fuente donde se ha dado a conocer: autores, afiliación institucional o dirección para la correspondencia, título y datos de la revista o fuente de publicación. Además, permiten conocer el contenido tratado en el mismo, ya que junto con el título, los registros bibliográficos suelen incluir un resumen y un listado de palabras clave que identifican los conceptos principales abordados en el documento original. Muchos registros ofrecen además la posibilidad de consultar o acceder mediante enlaces al texto completo de los documentos.

Las bases de datos bibliográficas de interés en el Abuso de Sustancias pueden clasificarse en tres grupos: multidisciplinarios (que cubren diversas áreas de la ciencia), de Ciencias de la Salud en general y especializadas en Toxicomanías o Abuso de Sustancias⁸⁻¹².

2.1. Bases de datos multidisciplinarios.

Entre las bases de datos multidisciplinarios cabe destacar las distribuidas por Thomson Scientific a través de la plataforma Web of Knowledge (<http://www.isinet.com>) que elabora *Science Citation Index Expanded* (SCI-Expanded), *Social Sciences Citation Index* (SSCI) y *Current Contents Connect*, entre otras muchas bases de datos y productos documentales^{13,14}.

2.1.1. *Science Citation Index Expanded (SCI-Expanded)* y *Social Sciences Citation Index (SSCI)*.

Science Citation Index Expanded recoge trabajos publicados en 5.900 revistas de todo el mundo, aunque existe un sesgo que favorece las que publican sus trabajos en inglés. Algunas de las disciplinas de interés en relación con el Abuso de Sustancias, de las más de 150 disciplinas incluidas en esta base de datos son: la Medicina, la Salud Pública, el Abuso de Sustancias, la Farmacología, la Pediatría, la Psiquiatría y la Bioquímica. Su actualización es semanal e incluye información retrospectiva desde 1900 hasta el presente y desde 1991 resúmenes realizados por los propios autores en el 70% de los trabajos indizados.

Social Sciences Citation Index recoge los trabajos publicados en 1.725 revistas de más de 50 disciplinas de las Ciencias Sociales, entre ellas el Abuso de Sustancias, la Psicología, la Psiquiatría, la Salud Pública y la Sociología. Su actualización es semanal e incluye información desde 1956 hasta el presente y desde 1992 resúmenes realizados por los propios autores en el 60% de los trabajos.

Science Citation Index Expanded y *Social Sciences Citation Index* se diferencian de otros tipos de bases de datos referenciales en que presentan junto a los campos identificativos y de contenido habituales de las mismas, una lista de referencias bibliográficas o trabajos citados (de ahí su denominación de índices de citas). El principio en el que se basan es que la bibliografía de un trabajo científico es una parte esencial del mismo, ya que muestra las fuentes en las que se ha basado la investigación, además de la existencia de una relación temática entre los trabajos citados y el trabajo citante, pues se supone que cuando un autor cita un trabajo previo es porque ha sido relevante para su trabajo, es decir, ha tenido alguna utilidad desde el punto de vista conceptual o metodológico.

Algunas de las funcionalidades de estos índices son la posibilidad de ordenar los resultados de las búsquedas por el número de citas que han recibido, que permiten “navegar” o desplazarse entre los artículos citantes y los citados, extender las búsquedas a artículos relacionados (aquellos que comparten una o más referencias comunes con el que se está visualizando) o realizar búsquedas específicas que permitan conocer el impacto de autores o trabajos, en base al número de citas que han recibido.

Otras funcionalidades adicionales de estas bases de datos son la posibilidad de acceder al texto completo de los trabajos (en función de las suscripciones de la institución desde la que se acceda) y descargar o exportar a gestores bibliográficos los resultados de las búsquedas.

2.1.2. *Current Contents Connect.*

Current Contents Connect es una base de datos de sumarios que consta de siete series y dos colecciones que contienen las referencias de más de 8.000 revistas y 2.000 libros que cubren todas las áreas de la ciencia. Las series sobre Medicina Clínica y Ciencias de la Vida analizan alrededor de 1.120 y 1.370 revistas, respectivamente, y son las más interesantes en Ciencias de la Salud en relación con el Abuso de Sustancias. También es importante en este campo la serie sobre Ciencias Sociales y del Comportamiento, con 1.620 revistas analizadas, ya que incluye las áreas de Psiquiatría, Psicología, Rehabilitación y Salud Pública.

Su cobertura abarca desde 1998 hasta la actualidad y su actualización es semanal, incluyendo además de información sobre artículos de investigación, editoriales, resúmenes de congresos y otras tipologías documentales.

Es posible acceder a los sumarios de revistas de las disciplinas incluidas en las diferentes series o recuperar los documentos mediante la ejecución de un perfil de búsqueda. Se incluye además un listado de sitios web de interés relacionados con cada una de las disciplinas recogidas.

2.2. Bases de datos de Ciencias de la Salud.

2.2.1. *Medline.*

La base de datos *Medline* es producida por el Nacional Center for Biotechnology Information (NCBI) de la National Library of Medicine de los Estados Unidos (NLM) (<http://www.nlm.nih.gov>). Reúne referencias bibliográficas de artículos de revista y otras tipologías documentales como editoriales, cartas, guías y casos clínicos, etcétera, de todas las ramas de la Medicina y de disciplinas relacionadas como la Enfermería, Odontología, Salud pública y Ciencias Preclínicas. Se compone de tres subbases: *Index Medicus*, *Index to Dental Literature e Internacional Nursing Index*. *Medline* reúne aproximadamente 14 millones de registros de 4.800 revistas biomédicas de todo el mundo desde 1965 hasta la actualidad^{15,16}.

La National Library of Medicine es también la productora de la plataforma web PubMed (figura 1), accesible de forma gratuita a través de Internet y que incluye todos los registros incluidos en *Medline*, el *OldMedline* (que recoge 2 millones de registros del período comprendido entre 1950 y 1965), artículos publicados en revistas multidisciplinarias o de otras áreas de la Ciencia que se consideran de interés, la indización retrospectiva de algunas revistas y el llamado *In Process Citations*, que reúne la información bibliográfica

básica de los registros antes de ser indizados de forma completa en la base de datos, con el fin de mantenerse al día en las últimas novedades.

Figura 1. Interfaz de búsqueda web de la plataforma Pubmed.

The image shows the PubMed search interface. At the top, there is the NCBI logo and the PubMed logo with the text "A service of the National Library of Medicine and the National Institutes of Health" and "www.pubmed.gov". There are links for "My NCBI", "Sign In", and "Register". Below this is a navigation bar with tabs for "All Databases", "PubMed", "Nucleotide", "Protein", "Genome", "Structure", "ONIM", "PWC", "Journals", and "Books". The main search area has a search box with "PubMed" selected, a "for" dropdown, and "Go" and "Clear" buttons. Below the search box are tabs for "Limits", "Preview/Index", "History", "Clipboard", and "Details". A section titled "Limit your search by any of the following criteria." contains several filter sections: "Search by Author" with an "Add Author" button and "CLEAR" button; "Search by Journal" with an "Add Journal" button and "CLEAR" button; "Full Text, Free Full Text, and Abstracts" with checkboxes for "Links to full text", "Links to free full text", and "Abstracts", and a "CLEAR" button; "Dates" with "Published in the Last:" and "Added to PubMed in the Last:" dropdown menus and "CLEAR" buttons; "Humans or Animals" with checkboxes for "Humans" and "Animals" and a "CLEAR" button; "Gender" with checkboxes for "Male" and "Female" and a "CLEAR" button; "Languages" with a list of languages (English, French, German, Italian, Japanese, Russian, Spanish) and "More Languages" (Afrikaans, Albanian) and a "CLEAR" button; "Subsets" with "Journal Groups" (Core clinical journals, Dental journals, Nursing journals) and "Topics" (AIDS, Bioethics, Cancer, Complementary Medicine, History of Medicine) and a "CLEAR" button; "Type of Article" with checkboxes for "Clinical Trial", "Editorial", and "Letter" and a "CLEAR" button; and "Ages" with checkboxes for "All Infant: birth-23 months", "All Child: 0-18 years", and "All Adult: 19+ years" and a "CLEAR" button. On the left side, there is a sidebar with links for "About Entrez", "Text Version", "Entrez PubMed Overview", "Help | FAQ", "Tutorials", "New/Noteworthy", "E-Utilities", "PubMed Services", "Journals Database", "MeSH Database", "Single Citation Matcher", "Batch Citation Matcher", "Clinical Queries", "Special Queries", "LinkOut", "My NCBI", "Related Resources", "Order Documents", "NLM Mobile", "NLM Catalog", "NLM Gateway", "TOXNET", "Consumer Health", "Clinical Alerts", "ClinicalTrials.gov", and "PubMed Central".

En Medline es posible la realización de búsquedas muy precisas o aumentar la exhaustividad mediante el uso del tesoro *Medical Subject Headings* (MeSH), vocabulario controlado que recoge 23.800 encabezamientos, además de 83 subencabezamientos o "calificadores" cuya misión es especificar el punto de vista o los aspectos desde los que se abordan los conceptos, tales como diagnóstico, tratamiento, efectos adversos, etcétera¹⁷. En las figuras 2 y 3 se visualiza la estructura jerárquica y la nota de aplicación del descriptor del MeSH "Substance-Related Disorders" en la plataforma OVID. Asimismo, en *Medline* y Pubmed es posible realizar búsquedas específicas (por categorías clínicas, grupos de edad, género, etcétera), suscribir un servicio de difusión selectiva de la información, consultar documentos relacionados (en este caso, y a diferencia de las bases de datos SCI-Expanded y SSCI, en base al hecho de que compartan los mismos descriptores), se recogen enlaces al texto completo de algunos documentos o recursos de interés, además de ofrecer numerosos formatos de visualización y descarga de documentos.

Figura 2. Estructura jerárquica del descriptor “Substance-Related Disorders” del tesoro Medical Subject Headings (MeSH) en la plataforma OVID.

The screenshot shows the OVID web gateway interface. At the top, there are navigation links like 'Search Tools', 'Main Search Page', 'Mensaje a la biblioteca', 'Online Support', 'Help', and 'LOGOFF'. Below the navigation bar, there are options to 'Combine selections with: OR' and 'CUSTOMIZE'. The main heading is 'Tree for Substance-Related Disorders' with the database identified as 'Ovid MEDLINE(R)'. A note says 'Scroll down for highlighted search term.' Below this is a table with columns: 'Select Term(s)', 'Subject Heading', 'Hits', 'Explode', 'Focus', and 'Scope Note'. The table lists various sub-descriptors under 'Substance-Related Disorders' with their respective hit counts.

Select Term(s)	Subject Heading	Hits	Explode	Focus	Scope Note
	Substance-Related Disorders	58503	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (+)	<input type="checkbox"/> Alcohol-Related Disorders	1043	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Amphetamine-Related Disorders	670	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Cocaine-Related Disorders	3083	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Marijuana Abuse	2223	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Neonatal Abstinence Syndrome	573	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (+)	<input type="checkbox"/> Opioid-Related Disorders	5116	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Phencyclidine Abuse	201	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Psychoses, Substance-Induced	3735	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Substance Abuse, Intravenous	8609	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/> (+)	<input type="checkbox"/> Substance Withdrawal Syndrome	15524	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> Tobacco Use Disorders	3963	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 3. Nota de aplicación del descriptor “Substance-Related Disorders” del tesoro Medical Subject Headings (MeSH) en la plataforma OVID.

The screenshot shows the 'Scope Note Display' page for 'Substance-Related Disorders'. It includes the following information:

- MeSH HEADING:** SUBSTANCE-RELATED DISORDERS
- SCOPE:** Disorders related to substance abuse, the side effects of a medication, toxin exposure, and ALCOHOL-RELATED DISORDERS.
- NOTE:** consider also PSYCHOSES, SUBSTANCE-INDUCED or PSYCHOSES, ALCOHOLIC; /diag: consider SUBSTANCE ABUSE DETECTION
- YEAR of ENTRY:** 08(63)
- REFERENCES:**
- See Related:**
 - ALCOHOL-RELATED DISORDERS
 - CODEPENDENCY (PSYCHOLOGY)
 - DESIGNER DRUGS
 - DRUG AND NARCOTIC CONTROL
 - PSYCHOSES, ALCOHOLIC
 - STREET DRUGS
- Used For:**
 - drug abuse
 - drug addiction
 - drug dependence
 - drug habituation
 - drug use disorders
 - glue sniffing
 - organic mental disorders, substance-induced
 - substance abuse
 - substance dependence
 - substance use disorders
 - drug usage
 - substance addiction

A través de la plataforma Pubmed se pueden acceder a otros servicios adicionales y posibilidades de búsqueda: *Journals Database* (base de datos de revistas biomédicas); *Single Citation Matcher* y *Batch Citation Matcher*, opciones para realizar búsquedas bibliográficas por campos a partir de referencias en formato abreviado (disponiendo por ejemplo solamente de los autores, nombre de la publicación y datos fuente de la misma); *Clinical Queries* permite búsquedas específicas de aspectos clínicos (categorías clínicas, aspectos genéticos o búsquedas específicas de revisiones) y *Special Queries* permite la realización de búsquedas temáticas (sida, cáncer, aspectos bioéticos, Historia de la Medicina, Toxicología, etcétera). También desde la página principal de PubMed se puede acceder a otras bases de datos agrupadas bajo las categorías *Nucleotide*, *Protein*, *Structure*, *Taxonomy*, *Genome* y *Expression*.

2.2.2. Embase.

Embase es una base de datos de literatura científica biomédica y farmacológica producida por Elsevier Science, que a través de la plataforma Embase.com (<http://www.embase.com/>) permite el acceso simultáneo con la misma interfaz tanto a los registros de Embase como a los incluidos en *Medline*. Embase.com reúne más de 18 millones de registros desde 1966 hasta la actualidad indizados en más de 6.500 revistas biomédicas de 70 países, el 80% de ellos con resúmenes de los autores de los trabajos. Se actualiza diariamente y presenta un crecimiento de más de 600.000 registros anuales. Las áreas que cubre *Embase* son la Medicina Clínica y Experimental, Farmacología, Investigación Biológica Básica, Salud Pública, Psiquiatría, Ciencias Forenses, Ingeniería Biomédica y Abuso de Sustancias¹⁸.

Los documentos de la base de datos están clasificados en 52 categorías temáticas (*Embase Classifications*), entre las que destaca la sección 40, titulada "Drug Dependence, Alcohol Abuse and Alcoholism".

Las búsquedas pueden realizarse de forma específica por categorías, a través de campos de búsqueda y utilizando el lenguaje controlado *Emtree*, un tesoro de Biomedicina y Ciencias de la Vida que contiene más de 50.000 descriptores y 210.000 sinónimos.

Otras funcionalidades adicionales de esta base de datos son la posibilidad de suscribir un servicio de difusión selectiva de la información, consultar documentos relacionados (mediante una búsqueda realizada de forma automática desde el documento que estamos visualizando que combina los descriptores principales del mismo), acceder al texto completo de los documentos (en función de las suscripciones de la institución desde la que se acceda) o descargar o exportar a gestores bibliográficos los resultados de las búsquedas.

2.2.3. PsycINFO.

La base de datos PsycINFO cubre la literatura mundial sobre Psicología, Ciencias del Comportamiento y Salud Mental así como los aspectos relacionados con estos ámbitos de disciplinas relacionadas como la Medicina, Enfermería, Psiquiatría, Neurociencia, Farmacología, Fisiología, Educación, Sociología y el Derecho. Constituye por tanto una fuente de gran importancia para una multiplicidad de temas relacionados con los aspectos psicológicos de las conductas adictivas¹⁰.

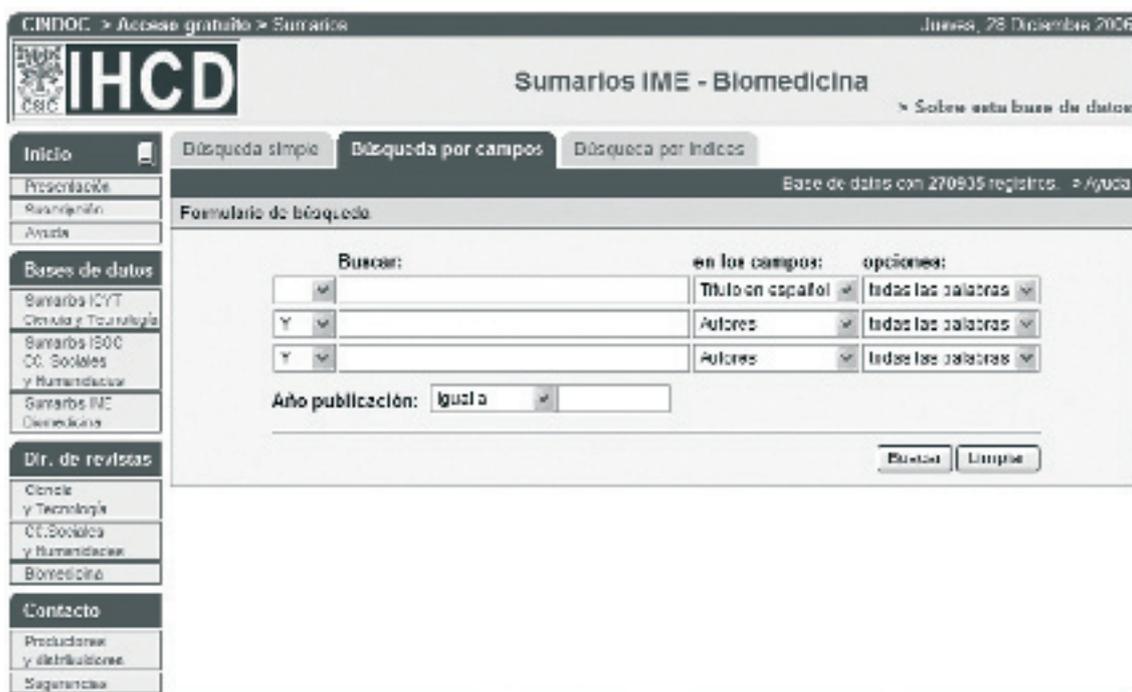
Producida desde 1927 por la American Psychological Association (<http://www.apa.org/>) contiene registros desde 1887. Dispone de un volumen de aproximadamente 2,3 millones de registros de más de 49 países y 27 idiomas diferentes, entre revistas (78% de los documentos, que incluyen más de 2.000 títulos), libros y capítulos de libro (11%), tesis doctorales y otras publicaciones (11%). Dispone de vocabulario de términos controlados, el *Thesaurus of Psychological Index Terms*, con más de 8.000 entradas y referencias cruzadas entre sinónimos y términos relacionados. Este tesoro permite ampliar la exhaustividad de las búsquedas realizando expansiones (*explode*) que consisten en realizar la búsqueda por un término principal y todos sus específicos, siendo posible aumentar la precisión limitando las búsquedas a los campos de los registros que contienen los conceptos principales de los trabajos (*Major descriptors*).

2.2.4. Bases de datos Índice Médico Español (IME) e Índice Español de Ciencias Sociales y Humanidades (ISOC).

La base de datos *Índice Médico Español* (IME) es producida desde 1970 por el Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero, centro mixto de la Universitat

de València y el Consejo Superior de Investigaciones Científicas (<http://bddoc.csic.es:8080/>). Proporciona información bibliográfica referencial de más de 270.000 artículos publicados en aproximadamente 320 revistas españolas del área de la Biomedicina y otras disciplinas relacionadas (Administración Sanitaria, Farmacia Clínica, Medicina Experimental, Microbiología, Psiquiatría y Salud Pública), con un incremento anual de cerca de 10.000 artículos (figura 4)¹⁹⁻²¹.

Figura 4. Interfaz de búsqueda web de la base de datos Índice Médico Español.



La base de datos *Índice Español de Ciencias Sociales y Humanidades* (ISOC), es producida por el Centro de Información y Documentación (CINDOC) del Consejo Superior de Investigaciones Científicas (<http://bddoc.csic.es:8080/>). Cubre todas las áreas disciplinares de las Ciencias Sociales y Humanas, pudiendo consultarse los documentos de forma conjunta o individualmente por disciplinas, destacando por lo que al Abuso de Sustancias se refiere la Educación, la Psicología y la Sociología. Recoge artículos publicados en más de 2.200 revistas científicas españolas y otros documentos como informes técnicos, comunicaciones a congresos o monografías. Dispone de más de 500.000 registros bibliográficos desde 1975 hasta la actualidad.

2.3. Bases de datos especializadas en el Abuso de Sustancias de ámbito internacional.

2.3.1. *Toxibase*.

La creación de la Asociación Toxibase tiene su origen en 1986 en un estudio de la Direction Générale de la Santé (DGS) para conocer los recursos documentales sobre Toxicomanías existentes en Francia, que puso de manifiesto la necesidad de crear un repositorio documental con información especializada para los profesionales de los cuidados y la prevención dentro del campo de las drogas y las dependencias (<http://www.toxibase.org>). Entre los proyectos de Toxibase destacó la creación de numerosos centros de documentación y de la base de

datos referencial del mismo nombre. En el año 2004 Toxibase se convirtió en órgano de la Mission Interministérielle de Lutte contre la Drogue et les Toxicomanies (MILDT), con la función de suministrar información y documentación a la red nacional de Centres d'Information Régionaux sur les Drogues et les Dépendances (CIRDD)²².

La base de datos *Toxibase* contiene información bibliográfica desde 1986, superando las 35.000 referencias de todo tipo de documentos: artículos de revista, libros, informes técnicos, tesis doctorales, comunicaciones y ponencias presentadas a congresos y folletos. Ofrece acceso al texto completo a aquellos documentos para los que *Toxibase* ha obtenido permiso de consulta o reproducción. Su cobertura geográfica es internacional y el 90% de las referencias contienen un resumen en francés y el 40% en francés y en inglés. Su temática abarca todos los aspectos relacionados con el Abuso de Sustancias, incluyendo la Farmacología, Prevención, Tratamiento y Legislación. Los registros se clasifican en las siguientes áreas temáticas: Toxicología y Farmacología, Psicopatología, Patología Somática, Terapéutica, Ciencias Humanas y Sociales, Epidemiología, Prevención y Legislación. Para la asignación de palabras clave se utiliza un tesoro de términos normalizados (*Thésaurus Toxibase*) pudiendo consultarse la base de datos tanto en francés como en inglés, ya que tanto los títulos de los documentos como las palabras clave son traducidos sistemáticamente a los dos idiomas. Además de la base de datos bibliográfica, *Toxibase* dispone de una base de datos de recursos de prevención gráficos y visuales que permite búsquedas por grupo poblacional al que va dirigido y por tipo de recurso (por ejemplo álbumes, folletos o CD) y una base de datos de sitios web en los que es posible obtener información sobre Abuso de Sustancias (donde además de realizar búsquedas por materia se puede discriminar por idioma, tipología documental y público al que está dirigido). Asimismo, es posible consultar una base de datos de estudios e investigaciones en Francia que se encuentran en fase de realización. Dispone además de bibliografías temáticas y de directorios de revistas especializadas (francófonas y no francófonas) y de bases de datos (documentales, de herramientas y programas de prevención y legislativas), con los enlaces a las mismas en el caso de que sean accesibles a través de Internet.

2.3.2. Cork.

El Proyecto Cork se inició en 1977 en la Dartmouth Medical School como un programa educativo sobre alcohol y alcoholismo de la Kroc Foundation, lo que permitió generar un ingente cuerpo de experiencias y materiales que fue el punto de partida del Project Cork Institute (<http://www.projectcork.org/>). En la actualidad, la base de datos Cork proporciona acceso gratuito a 69.000 registros bibliográficos sobre Abuso de Sustancias de interés para los profesionales de la salud, de la educación, los servicios sociales y de la administración. Reúne resúmenes de más de 53.500 artículos de revista, 7.500 libros y capítulos de libro además de informes y otros documentos. Tiene una cobertura desde 1978 aunque incluye algunos documentos anteriores, con una actualización trimestral de aproximadamente 1.500 referencias. En la indización de documentos se emplea una lista de materias que permite identificar diferentes ámbitos de interés a la hora de realizar las búsquedas: tipo de droga, patrones de consumo, aspectos médicos (como efectos, síntomas o disciplinas) y características sociodemográficas o poblacionales de los pacientes. Como criterios que guían el desarrollo de Cork frente a otras bases de datos destaca que trata de incluir literatura del ámbito de las ciencias sociales además de literatura médica, su especialización en el Abuso de Sustancias y la actualización de sus contenidos²³.

Asimismo, a través del sitio web del Proyecto Cork es posible consultar y descargar presentaciones que pueden ser utilizadas como recursos didácticos por parte de profesionales del ámbito de Educación y de las Ciencias de la Salud, una guía de recursos de interés relacionados con el Abuso de Sustancias (sitios web relacionados con el tratamiento y la prevención y directorios de organizaciones y de publicaciones científicas), bibliografías comentadas de los documentos indizados en la base de datos Cork y herramientas clínicas (tests, guías para entrevistas, indicadores para la atención médica y formatos y criterios para diagnósticos, entre otros).

2.3.3. CCSA's Information and Reference Service.

Se trata de un servicio de referencia desarrollado en colaboración entre el Canadian Centre on Substance Abuse (CCSA) (<http://www.ccsa.ca/ccsa/>) y un consorcio de bibliotecas y centros de documentación sobre Abuso de Sustancias de Canadá que integran el Canadian Substance Abuse Information Network (CSAIN).

Entre los productos desarrollados por la CCSA's Information and Reference Service destaca la *CCSA Library Collection*, una base de datos que reúne más de 11.000 registros bibliográficos. Los criterios que guían la indización de documentos son que se trate de documentos que aborden las adicciones en Canadá o que se trate de publicaciones internacionales relevantes sobre epidemiología, evaluación o buenas prácticas. En esta base de datos se trata de recoger fundamentalmente "literatura gris" (publicaciones no distribuidas comercialmente) y documentos que no hayan sido incluidos en otras bases de datos como *Medline* o *Social Sciences Citation Index*.

La CCSA's Information and Reference Service incluye otras bases de datos con información de interés para los profesionales del ámbito del Abuso de Sustancias como *Treatment Services*, donde se recoge información de aproximadamente 1.000 programas de tratamiento o *Fetal Alcohol Spectrum Disorder (FASD)*, que reúne documentos sobre prevención, intervención e identificación de enfermedades relacionadas con el consumo de alcohol y otras sustancias durante el embarazo. También es posible la consulta de una base de datos de programas educativos, de organismos que financian becas y programas de investigación o prevención y de directorios de instituciones y de investigadores relacionados con el campo de las adicciones.

2.3.4. Bases de datos de la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA).

La Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) es una agencia federal dependiente del United States Department of Health and Human Services. Creada en 1992, tiene como misión mejorar la calidad y la disponibilidad de los servicios de prevención, tratamiento y rehabilitación de los drogodependientes y enfermos mentales, con el objetivo de reducir la incidencia de las enfermedades, los casos de muerte e incapacidad. Entre los centros que la integran destacan el Center for Substance Abuse Prevention y el Center for Substance Abuse Treatment²⁴.

Entre los recursos de información de SAMHSA destaca el National Clearinghouse for Alcohol and Drug Information (NCADI). Desde su página web (<http://ncadi.samhsa.gov/>) se pueden consultar documentos, informes breves, recursos electrónicos, multimedia y enlaces de interés relacionados con el tratamiento y prevención del consumo de drogas. Dispone de documentos en inglés y en español, tanto de carácter especializado como divulgativo, algunos de libre acceso y otros de pago y es posible acceder a los recursos por tipo de droga, perfiles sociodemográficos (por ejemplo edad, sexo o grupo étnico) y

materias. Se pueden consultar asimismo directorios de programas de tratamiento de abuso de alcohol y drogas, de grupos de autoayuda y un directorio de instituciones relacionadas con la prevención, tratamiento, alcohol, tabaco y drogas ilegales. Dispone también de un servicio de información disponible las 24 horas del día y un directorio de instituciones que ofrecen servicios de información y ayuda.

2.3.5. Base de datos ETOH.

La base de datos ETOH (<http://etoh.niaaa.nih.gov/>), también conocida como *Alcohol and Alcohol Problems Science Database*, es producida por el National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA).

Contiene información bibliográfica de aproximadamente 130.000 registros desde 1972 hasta la actualidad, además de algunos documentos indizados de forma retrospectiva. Su cobertura temática refleja la investigación multidisciplinar sobre alcoholismo: Medicina, Bioquímica, Psicología, Psiquiatría, Epidemiología, Sociología, Antropología, Terapéutica, Prevención, Educación, Salud Laboral, Legislación, Derecho, Política y Servicios de Salud. Las referencias bibliográficas incluyen resúmenes de artículos de revista, libros y capítulos de libro, tesis doctorales, comunicaciones y ponencias en congresos e informes y otros estudios. Su actualización es mensual y los registros se indizan utilizando el vocabulario controlado *Alcohol and Other Drugs Thesaurus: A Guide to Concepts and Terminology in Substance Abuse and Addiction* (AOD Thesaurus).

3. Centros de Documentación españoles sobre Abuso de Sustancias.

Los principales servicios que suelen prestar los centros de documentación son la atención de peticiones de información sobre cualquier asunto relacionado con el Abuso de Sustancias, la realización de búsquedas documentales en bases de datos propias o en fuentes externas y el suministro de material bibliográfico y documental. El desarrollo de las tecnologías de la comunicación ha posibilitado que los centros de documentación puedan ofrecer estos servicios a través de Internet, por ejemplo a través de búsquedas on-line en bases de datos o mediante la respuesta en diferido a través del correo electrónico de las peticiones de información²⁵⁻²⁹. En la tabla 1 se recogen los principales centros de documentación españoles especializados en Abuso de Sustancias con presencia en Internet, describiendo a continuación los servicios que ofrecen a través de este medio algunos de estos centros.

Centro / Dirección electrónica	Dirección postal	Correo electrónico
Centro de Documentación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. http://www.pnsd.msc.es	Calle Recoletos 22 28071 Madrid	cendocupnd@msc.es
Centro de Documentación sobre Drogodependencias y otros Trastornos Adictivos Dr. Emilio Bogani Miquel. http://www.cendocbogani.org	Calle General Navarro Sangrán 4 bajo 46004 Valencia	info@cendocbogani.org
Centro de Documentación sobre Drogas y otros Trastornos Adictivos de la Agencia Antidroga de Madrid. http://www.madrid.org/web_agencia_antidroga	Calle Castello 123 28006 Madrid	docudrogas@docudrogas.e.telefonica.net

Centro de Documentación del Observatorio Vasco de Drogodependencias. http://www.sis.net	Reina Regente 5 bajo 20003 Donostia-San Sebastián	documentacion@sis.net
Centro de Documentación del Comisionado Regional para la Droga de La Rioja. http://www.larioja.org/infodrogas	Calle Vara de Rey 42, 3º 26071 Logroño	oficina.drogas@larioja.org
Centro de Documentación de la Dirección General para las Drogodependencias y Adicciones de la Junta de Andalucía. http://www.juntadeandalucia.es/igualdadybienestarsocial	Avenida de Hytasa 14 41071 Sevilla	drogadicciones.cibs@juntadeandalucia.es
Biblioteca de la Secretaría Técnica de Drogodependencias de la Junta de Extremadura. http://www.sobredrogas.info	Calle Adriano 9 06800 Mérida (Badajoz)	std@sc.juntaex.es

3.1. Centro de Documentación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre drogas (DGPNSD)

El Centro de Documentación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas fue el primero de estos centros que se constituyó en España, creado en 1986 a raíz del Real Decreto 1677/1985, de 11 de septiembre, de Coordinación Interministerial para la ejecución del Plan Nacional sobre Drogas, que establecía (art. 5.f) la necesidad de desarrollar servicios de documentación, determinando posteriormente mediante el Real Decreto 1449/2000, de 28 de julio, por el que se modifica y desarrolla la estructura orgánica básica del Ministerio del Interior, la adscripción orgánica, al establecer que corresponde a la DGPNSD la de dirigir el Centro de Documentación (BOE núm. 181 de sábado 29 de julio de 2000). El centro cuenta en la actualidad con un importante volumen de fondos bibliográficos y documentales sobre Abuso de Sustancias (artículos de revista, monografías, literatura gris y material audiovisual), políticas de actuación, prevención, tratamiento, reinserción y control del tráfico ilícito de drogas, tanto de España como en otros países europeos y del resto del mundo. Asimismo dispone de documentación sobre la actividad desarrollada por algunos de los principales organismos internacionales competentes en la materia como las Naciones Unidas, la Unión Europea o el Consejo de Europa. El centro dispone de una base de datos con aproximadamente 16.000 referencias bibliográficas donde están descritos estos fondos mediante la utilización de un tesoro específico sobre Abuso de Sustancias con 800 descriptores.

Desde la página web de la DGPNSD es posible consultar la relación alfabética de publicaciones periódicas disponibles en el centro y boletines bibliográficos trimestrales que recogen las principales novedades bibliográficas sobre adicciones (clasificadas temáticamente), las novedades legislativas y los sumarios de las revistas sobre Abuso de Sustancias recibidas en el centro.

3.2. Centro de Documentación Sobre Drogodependencias y otros Trastornos Adictivos Dr. Emilio Bogani Miquel.

El Centro de Documentación sobre Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos Dr. Emilio Bogani Miquel surgió en 2004 gracias a la colaboración entre la Conselleria de Sanidad de la Generalitat Valenciana, la Concejalía de Sanidad y Consumo del Ayuntamiento de Valencia y el Instituto de Historia de la Ciencia y la Documentación López-Piñero (Universitat de

València-CSIC). Es un centro que recopila, difunde y facilita información específica sobre drogodependencias y otros trastornos adictivos a todo tipo de usuarios: profesionales del ámbito del Abuso de Sustancias, personal docente e investigador, mediadores, educadores y otros agentes sociales y a la población en general.

Desde su página web es posible consultar la base de datos bibliográfica de materiales del centro, compuesta por la biblioteca personal del psiquiatra valenciano Emilio Bogani, publicaciones periódicas, monografías, materiales de prevención (programas, carteles y folletos), materiales audiovisuales y literatura gris (informes, memorias y actas de congresos), siendo posible la reserva de materiales y suscribirse a un servicio de difusión selectiva de información para mantenerse informado periódicamente acerca de los nuevos documentos en relación con un área de interés. También es posible consultar on-line a través de Internet una base de datos de recursos preventivos, que pueden ser buscados por título del recurso, a través de una clasificación temática, por grupo poblacional al que va dirigido, por ámbito de utilización o por tipo de material, pudiendo combinarse para la búsqueda varios de estos criterios; una base de datos de recursos web, que permite realizar las búsquedas por título, palabras clave, tipo de organismo, idioma y país y una base de datos de eventos como conferencias, cursos, congresos y jornadas (figura 5).

Figura 5. Página principal del sitio web del Centro de Documentación sobre Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos Dr. Emilio Bogani Miquel.



3.3. Centro de Documentación sobre Drogas y otros Trastornos Adictivos de la Agencia Antidroga de Madrid.

El desarrollo del Centro de Documentación sobre Drogas y otros Trastornos Adictivos de la Agencia Antidroga de Madrid, fue impulsado con la Ley 5/2002, de 27 de junio, sobre Drogodependencias y otros Trastornos Adictivos (BOE núm. 176, de miércoles 24 de julio de 2002) que establece en su artículo nueve la importancia de este tipo de centros para promover y difundir los conocimientos sobre el fenómeno de las drogodependencias. Se trata de un centro gestionado por la Fundación de Ayuda contra la Drogadicción (FAD) cuyo objetivo es satisfacer la demanda documental de estudiantes, profesores universitarios, investigadores y profesionales sobre drogas, otros trastornos adictivos y el sida, considerando todos los ámbitos, tanto social como sanitario, legal, etcétera.

Dispone de tres bases de datos cedidas en uso por la Fundación de Ayuda contra la Drogadicción (FAD), que se pueden consultar desde el centro de documentación: Indid, Ikonos y Legisla.

Indid contiene más de 27.000 referencias bibliográficas relativas a todos los aspectos del Abuso de Sustancias (el 60% corresponde a literatura española o procedente de países de habla hispana). Por su parte, Ikonos reúne referencias de materiales audiovisuales (películas educativas, documentales, dibujos animados, spots publicitarios, debates televisivos, audios, discos ópticos, etcétera) cuya temática se centra primordialmente en la prevención del Abuso de Sustancias en sus distintos ámbitos (escolar, familiar, laboral, etcétera). Otros materiales están dirigidos a la formación de profesionales que trabajan en la prevención y el tratamiento del Abuso de Sustancias, así como a informar sobre las características y efectos de las distintas sustancias. Completan la colección una serie de materiales no específicos pero que pueden ayudar en la labor preventiva por tratar otros aspectos relacionados con la salud (tales como educación sexual, sida, etcétera). Las referencias contienen un breve resumen sobre su contenido, los descriptores más importantes para su recuperación y el público o audiencia diana a los que se destina el recurso. Legisla recoge la legislación vigente sobre drogas de ámbito estatal y autonómico de nuestro país. En conjunto, el fondo de la Agencia Antidroga y de la FAD reúnen 20.000 artículos especializados de 170 publicaciones periódicas, 6.000 libros específicos y 6.000 documentos de "literatura gris", además de materiales educativos y audiovisuales.

Además, el centro de documentación dispone de una base de datos de prensa que recoge desde 2003 las noticias sobre Abuso de Sustancias y sida aparecidas en los principales periódicos y revistas nacionales y edita quincenalmente un boletín bibliográfico accesible on-line con los sumarios de las revistas específicas sobre drogas, los artículos aparecidos en otras revistas, las últimas novedades bibliográficas adquiridas por el centro, novedades legislativas, ayudas y concursos e información sobre eventos, cursos y congresos.

3.4. Centro de Documentación del Observatorio Vasco de Drogodependencias.

El Centro de Documentación del Observatorio Vasco de Drogodependencias se creó el año 1992 en el seno del CIIS-Centro de Documentación y Estudios, perteneciente a la Fundación Eguía-Careaga, institución no lucrativa orientada a la mejora de las políticas y los servicios sociales y a actividades de documentación e investigación que favorezcan el bienestar social, actividades desarrolladas en colaboración con el Gobierno Vasco y las Diputaciones Forales y con el Real Patronato sobre Discapacidad.

Dispone de una base de datos bibliográfica con más de 145.000 referencias que cubren todos los aspectos relacionados con el Abuso de Sustancias, entre los que se incluyen las políticas de actuación, los programas de intervención, la atención comunitaria, y disciplinas como la Medicina, la Psicología, la Sociología y el Derecho. Esta base de datos puede consultarse on-line a través de Internet de forma íntegra o delimitada por áreas de interés: personas mayores, personas con discapacidad, exclusión social, género y familia, infancia y juventud, políticas y servicios sociales y drogas y drogodependencias.

Asimismo, el centro de documentación elabora una base de datos legislativa que recopila la normativa de la Unión Europea, del Estado y de las Comunidades Autónomas en materia de política social y servicios sociales que reúne aproximadamente 17.000 referencias y una base de datos hemerográfica que recopila las noticias de prensa publicadas desde el 1 de octubre de

2004 en relación con las mencionadas áreas de interés. Las noticias de prensa, los documentos legislativos y muchos de los documentos bibliográficos son accesibles a texto completo. El centro elabora boletines de actualidad quincenales distribuidos por correo electrónico a modo de servicios de alerta que informan a los usuarios acerca de las novedades documentales, bibliográficas y normativa recibida y el Boletín CDD, publicación mensual on-line sobre drogodependencias editada en colaboración con la Dirección de Drogodependencias del Gobierno Vasco, donde se reseñan los principales estudios en este campo así como artículos de opinión e información sobre congresos y jornadas. También es posible visualizar o descargar estudios e informes de evaluación o planificación de servicios, estudios de necesidades o manuales de buenas prácticas.

La Dirección de Drogodependencias del Gobierno Vasco dispone además de un portal web, Drogomedia, dirigido a periodistas, medios de comunicación y organismos generadores de opinión pública, así como a cualquier internauta interesado en obtener información sobre cualquier aspecto en relación con el Abuso de Sustancias.

4. Fuentes documentales institucionales en Internet.

Son numerosas las sociedades científicas e instituciones públicas y privadas relacionadas con el Abuso de Sustancias que ofrecen información a través de sitios y portales web en Internet. Algunas de las instituciones y organismos públicos más destacables en esta materia son la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas en España (figura 6), el European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction y la European Association of Libraries and Information on Alcohol and other Drugs a nivel europeo o la Organización Mundial de la Salud y la Oficina de las Naciones Unidas para las Drogas y el Crimen, a nivel internacional, entre otros muchos.

Entre los institutos de investigación, asociaciones y sociedades científicas se puede destacar el Instituto de Investigación de Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández, el Instituto Deusto de Drogodependencias, la Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides de la Universidad Complutense de Madrid, la Sociedad Española de Toxicomanías y Socidrogalcohol.

Finalmente, son numerosas las fundaciones, ONG e instituciones privadas de interés en relación con el Abuso de Sustancias que han ido implementando con el tiempo su página web y que desde la misma proporcionan acceso a diversas fuentes de información: revistas, informes, foros de discusión, bibliografía relevante, agenda de eventos, legislación, enlaces de interés, etcétera.

En la tabla 2 se recoge el listado con las direcciones web de algunos de los principales organismos en relación con la investigación sobre el Abuso de Sustancias, que suelen incluir enlaces a otras instituciones y organismos de interés en el área.

Figura 6. Página principal del sitio web del Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo.



Tabla 2. Instituciones públicas, privadas, colegios profesionales y sociedades científicas de interés en relación con el Abuso de Sustancias.

Institución	Dirección electrónica
Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.	http://www.pnsd.msc.es
European Association of Libraries and Information on Alcohol and other Drugs.	http://www.elisad.eu
European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction.	http://www.emcdda.europa.eu
European Commission DG Health & Consumer Protection.	http://ec.europa.eu/dgs/health_consumer
Organización Mundial de la Salud. Substance Abuse.	http://www.who.int/substance_abuse
United Nations Office on Drugs and Crime.	http://www.unodc.org/unodc
Instituto de Investigación de Drogodependencias de la Universidad Miguel Hernández.	http://inid.umh.es
Instituto Deusto de Drogodependencias.	http://www.idd.deusto.es
Sociedad Española de Investigación sobre Cannabinoides de la Universidad Complutense de Madrid.	http://www.ucm.es/info/seic-web
Sociedad Española de Toxicomanías	http://www.setox.org
Socidrogalcohol	http://www.socidrogalcohol.org

5. Iniciativas de intercambio de información y de trabajo cooperativo en red.

5.1. Listas de distribución.

Una lista de distribución es un conjunto de direcciones electrónicas de un grupo de personas con un interés común, que manifiestan su voluntad de formar parte del grupo, de forma que los mensajes que envía cada uno de los miembros suscritos a la lista es recibido por el conjunto de personas que forman parte de la misma. Las listas de distribución tienen como objetivo fomentar el contacto y la colaboración entre profesionales con intereses científicos y académicos comunes, posibilitando de forma rápida el intercambio y discusión de ideas, la difusión de novedades y de información de interés para el colectivo o la creación de grupos de trabajo. Este tipo de iniciativas son puestas en marcha habitualmente por instituciones educativas o gubernamentales, institutos de investigación o asociaciones profesionales, que son los que aportan la plataforma técnica para el desarrollo de la lista y generalmente un administrador o moderador que vela por que se respeten unas mínimas normas de conducta y el buen funcionamiento de la lista³⁰.

En la tabla 3 se recoge un conjunto de listas específicas sobre Abuso de Sustancias y otros trastornos adictivos, entre las que destacan las listas en español INVESTDRO puesta en marcha por el Instituto para el Estudio de las Adicciones (IEA) y la lista TOXICOL de RedIRIS, que recoge entre sus áreas de interés la drogadicción.

Tabla 3. Instituciones públicas, privadas, colegios profesionales y sociedades científicas de interés en relación con el Abuso de Sustancias.

Lista	Institución responsable	Dirección Electrónica
INVESTDRO	Instituto para el Estudio de las Adicciones	http://ieanet.com/www/infodro.htm
TOXICOL	RedIRIS (Ministerio de Industria, Turismo y Comercio)	http://www.rediris.es/list/info/toxicol.html
ADDICT-L	Kent State University	http://www.isoftware.com/scripts/wl.exe?SL1=ADDICT-L&H=LISTSERV.KENT.EDU
INCASE	International Coalition for Addiction Studies Education	http://www.incase.org/incase
HARMRED	Stop the Drug War (Drcnet)	http://www.drcnet.org/rapid/1994/7-15-1.html
DRCTalk	Stop the Drug War (Drcnet)	http://www.drcnet.org/rapid/1994/7-15-1.html
DRUGABUSE	Office of Substance Abuse Studies (University of Maryland)	http://www.pharmacy.umaryland.edu/~osas/
DRUG MISUSE RESEARCH	United Kingdom Education and Research Networking Association	http://www.jiscmail.ac.uk/lists/drug-misuse-research.html
SUBABUSE	Join Together	http://www.jointogether.org/

5.2. Red de Trastornos Adictivos (RTA).

Entre las iniciativas de trabajo cooperativo dentro del campo de las adicciones cabe destacar la creación de la Red de Trastornos Adictivos (RTA) (<http://www.redrta.net/>), surgida el año 2002 a raíz de la convocatoria del Ministerio de Sanidad a través del Instituto de Salud Carlos III para el desarrollo de Redes Temáticas de Investigación Cooperativa (Orden

SCO/709/2002 de 22 de marzo, BOE de miércoles 3 de abril de 2002), planteada al hilo de las propuestas del VI Programa Marco de la Unión Europea para impulsar la investigación cooperativa y multidisciplinar en red (figura 7).

Figura 7. Página principal de la web de la Red de Trastornos Adictivos (RTA).



A lo largo de su período de funcionamiento, la Red RTA ha promovido sinergias que han posibilitado el fomento la investigación cooperativa entre centros y el desarrollo de nuevas líneas de investigación, cuyos resultados se han plasmado en numerosos documentos difundidos a través de publicaciones científicas nacionales e internacionales³¹.

5.3. Colaboración Cochrane (CC).

La Colaboración Cochrane (CC) (<http://www.cochrane.org/>) es una organización internacional sin ánimo de lucro que trata de ser una herramienta para ayudar a tomar decisiones sanitarias bien informadas mediante la medicina basada en la evidencia. Con este propósito promueve la realización y actualización de revisiones sistemáticas de los efectos de las intervenciones de la atención sanitaria.

Los diez principios en los que se basan las actividades de la Colaboración Cochrane son:

- Colaboración, promoviendo una buena comunicación tanto externa como interna, toma de decisiones abierta y trabajo en equipo.
- Basar su desarrollo en el entusiasmo individual involucrando y dando apoyo a personas con formaciones diferentes, con experiencias diversas y procedencias diferentes.
- Evitar la duplicación mediante una buena gestión y coordinación para llegar a la máxima economía de esfuerzos.
- Minimizar los sesgos gracias a una variedad de estrategias como son el rigor científico, la participación más amplia posible o evitando conflictos de interés.
- Actualización permanente de las revisiones Cochrane asumiendo el compromiso de asegurar que éstas identificarán e incorporarán la nueva evidencia que vaya apareciendo.

- Esforzarse por producir material relevante promoviendo la evaluación de las intervenciones sanitarias a partir de resultados que sean claves para quienes deben tomar decisiones.
- Promover el acceso a la Colaboración mediante una amplia diseminación de sus productos, aprovechando las alianzas estratégicas y asegurando una política de precios, un contenido y unos medios adecuados para cubrir las necesidades de los usuarios en todo el mundo
- Asegurar la calidad al estar abierto y sensible a las críticas, aplicar los adelantos de índole metodológica y desarrollar sistemas para mejorar la calidad.
- Continuidad, al asegurar que se mantenga y renueve la responsabilidad de los revisores, los procesos editoriales y las funciones clave.
- Facilitar una amplia participación en las actividades de la Colaboración al minimizar obstáculos para las contribuciones y al estimular la diversidad.

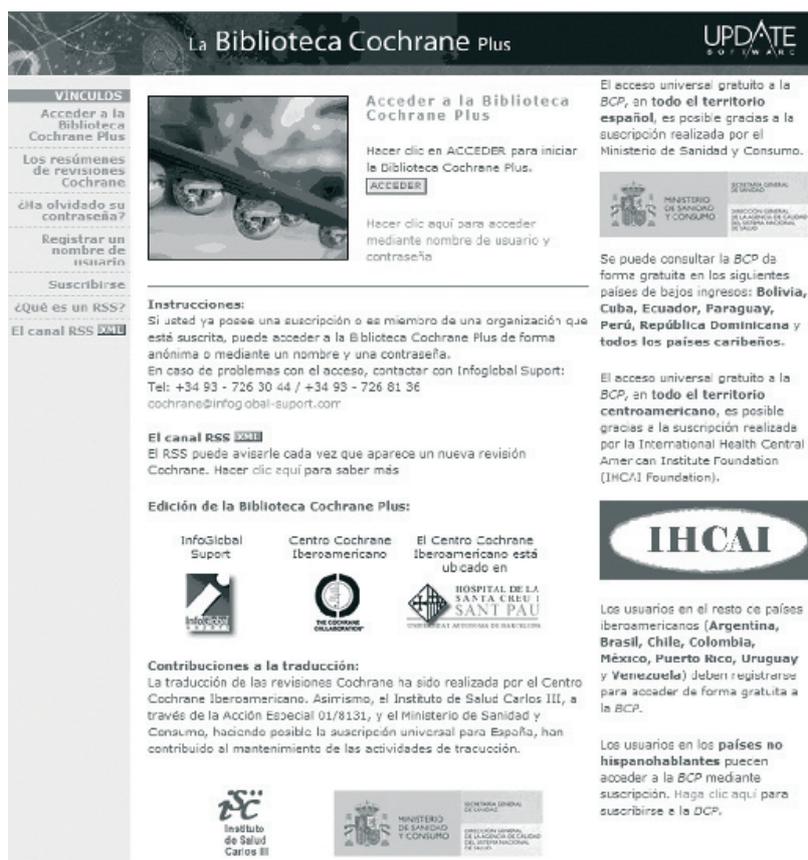
El trabajo de la Colaboración se realiza a través de Grupos Colaboradores de Revisión (Collaborative Review Groups) que se coordinan y responsabilizan de la preparación y actualización de las revisiones Cochrane. El trabajo de estos grupos se ve apoyado por Grupos de Metodología (Methods Groups), los Ámbitos (Fields), la Red Cochrane de Consumidores (Consumers' Network) y los Centros Cochrane.

Los ensayos de la Cochrane Library son accesibles on-line a través de diferentes bases de datos: *Cochrane Database of Systematic Reviews* (que incluye protocolos y revisiones de intervenciones de atención sanitaria, incluyendo un sistema para la realización de comentarios y críticas), *Database of Abstracts of Reviews of Effects* (donde se recogen evaluaciones críticas y resúmenes estructurados de otras revisiones sistemáticas), *Cochrane Central Register of Controlled Trials* (información bibliográfica sobre ensayos controlados, informes de conferencias y otras fuentes no recogidas en otras bases de datos), *Cochrane Database of Methodology Reviews* y *Cochrane Methodology Register* (donde se recogen revisiones de estudios metodológicos e información bibliográfica de artículos y libros sobre la ciencia de la revisión de investigaciones y un registro prospectivo de estudios metodológicos). Finalmente, en el *Cochrane Handbook* se explica cómo realizar una revisión sistemática y se incluye un glosario.

La Biblioteca Cochrane Plus es la edición en español de la Cochrane Library. Incluye la traducción de la mayoría de revisiones sistemáticas y otros documentos, pudiendo consultarse de forma gratuita en España y otros países latinoamericanos gracias a una suscripción del Ministerio de Sanidad y Consumo (figura 8)¹⁶.

En relación con las Abuso de Sustancias destaca el Grupo Cochrane de Alcohol y Drogas (GCAD). Creado en 1998 y con sede en Roma, su ámbito de actuación son los ensayos clínicos controlados con intervenciones destinadas a reducir el daño secundario a cualquier tipo de dependencia de drogas³².

Figura 8. Página principal de la web de la Biblioteca Cochrane Plus.



6. Conclusiones.

A lo largo del presente capítulo se ha ofrecido una breve panorámica acerca de algunos de los recursos y posibilidades informativas que ofrece Internet para los profesionales del ámbito del Abuso de Sustancias. Es importante advertir en cualquier caso, que se trata de una selección que recoge únicamente algunas de las múltiples fuentes y recursos existentes, si bien se han tratado de seleccionar los más representativos en razón de su interés, uso extendido, número de registros o documentos que reúnen, servicios que ofrecen y su cobertura idiomática en español. En cualquier caso, la práctica totalidad de instituciones mencionadas recogen amplios listados de enlaces de interés, donde es posible localizar información acerca de otras fuentes o recursos más específicos u obtener una visión mucho más amplia y completa acerca de las posibilidades informativas de Internet para los profesionales del área.

7. Referencias.

1. Campos Asensio C. Búsqueda de la mejor evidencia disponible: acceso a la información de Ciencias de la Salud. En: Cerrillo Patiño JR, Murado Angulo P. Salud: Enfermería y Medicina basada en la evidencia. Alcalá La Real, Jaén: Formación Alcalá; 2004. p. 123-53.
2. Blanco, L. La necesidad de información actualizada sobre los aspectos políticos, económicos y ecológicos de la producción de drogas. Interdependencias 2000; 14-15: 51-4.

3. Cortés Tomás MT, Martín del Río B. Acceso a la documentación española sobre drogodependencias en Internet. *Información Psicológica* 1999;71:43-53.
4. Río MC del. La información científica sobre drogodependencias en Internet. *Trastornos Adictivos* 1999;1(3):238-45.
5. Martín del Río B, Cortes Tomás MT. Posibilidades de formación e información en drogodependencias desde Internet. *Información Psicológica* 2000;72:52-9.
6. Lacaste JA. Internet y las nuevas tecnologías en la Documentación en Drogodependencias. *Revista Española de Drogodependencias* 2001;26(3-4):261-72.
7. Pedrero Pérez EJ. Recursos de tratamiento en Internet para conductas adictivas. *Trastornos Adictivos* 2002;4(2):69-82.
8. López Piñero JM, Terrada ML. La información científica en medicina y sus fuentes. Valencia: Instituto de Estudios Documentales e Históricos sobre la Ciencia; 1993.
9. Tascón Aznar MJ. Manejo de las bases documentales y utilización de fuentes bibliográficas en drogodependencias. En: III Encuentro Nacional sobre Drogodependencias y su enfoque comunitario. Cádiz: Centro Provincial de Drogodependencias; 1996. p 281-7.
10. Valderrama Zurián JC, Aleixandre Benavent R, Gisbert Tío A. Repertorios bibliográficos y bases de datos en ciencias de la salud de interés en drogodependencias. *Revista Española de Drogodependencias* 1997;22:125-34.
11. Álvarez FJ, Aleixandre R. Bases documentales en drogodependencias. En: Giner F, Cervera G. *Trastornos Adictivos. Drogodependencias: clínica y tratamientos psicobiológicos*. Valencia: Generalitat Valenciana, Conselleria de Benestar Social, Direcció General de Drogodependències; 2001. p 85-113.
12. Cueva Martín A de la, Aleixandre Benavent R, Rodríguez Gairín JM. *Fonts d'informació en Ciències de la Salut*. Valencia: Universitat de València; 2001.
13. Tilley C. Medical databases and health information systems. *Annual Reviews of Information Science and Technology* 1990;25:313-82.
14. Kademani BS, Kumar V. Citation Index: an indispensable information retrieval tool for research and evaluation. En: *Proceedings Training Workshop on Exploring Social Science Information in Digital Environment*, Mumbai (India); 2002. p. 62-75.
15. Aleixandre Benavent R, Río C del. El acceso a la información científica online : la búsqueda bibliográfica en Medline y el acceso a las revistas científicas en drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2000;1(4):272-83.
16. Campos Asensio C. Cómo buscar en las principales fuentes de información: Medline (Pubmed) y Cochrane Library Plus. En: Cerrillo Patiño JR, Murado Angulo P. *Salud: Enfermería y Medicina basada en la evidencia*. Alcalá La Real, Jaén: Formación Alcalá; 2004, p. 155-86.
17. Lowe HJ, Octo Barnett G. Understanding and using the Medical Subject Headings (MeSH). Vocabulary to perform literature searches. *JAMA* 1994;271(14):1103-8.
18. Ramos A. La base de datos EMBASE. *Aten Primaria* 1999; 24:372-6.
19. Osa Lluch, J. La creación de bases de datos médicas en España: el Índice Médico Español y los índices de citas. En: Ubieto Artur MI, Sánchez Casabón AI, editores.

- Jornadas sobre Documentación y Ciencias Médicas. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 1998. p. 123-48.
20. Aleixandre Benavent R, Valderrama Zurián JC. IME/Índice Médico Español. Perspectivas y retos tras 40 años de tradición bibliográfica en Ciencias de la Salud (1964-2003). *Revista General de Información y Documentación* 2004;14(1):153-65.
 21. Aleixandre Benavent R, Valderrama Zurián JC. Documentación y producción científica de la Medicina española. En: Cerrillo Patiño JR, Murado Angulo P. *Salud: Enfermería y Medicina basada en la evidencia*. Alcalá La Real, Jaén: Formación Alcalá; 2004. p. 331-48.
 22. Kostler A. Toxibase: the central information service in addiction in France. *Eur Addict Res* 1995;1(1-2):63.
 23. Kinney J, Price TRP, Whybrow PC, Linsey S. *Project Cork: a case study in designing and implementing an alcohol curriculum for medical education*. Hanover NH: Project Cork Institute, Dartmouth Medical School; 1986.
 24. Jong J, Reatig N. SAMHSA philosophy and statement on ethical principles. *Ethics Behav* 1998;8(4):339-43.
 25. Álvarez Vara C. Cómo acceder a un centro de documentación científica en materiales de drogodependencias. *Farmacéuticos* 1994;185:14-5.
 26. Gisbert Tío A, Valderrama Zurián, JC, Aleixandre Benavent R. Centros de documentación de interés en drogodependencias. *Revista Española de Drogodependencias* 1996;21:352-65.
 27. Val Carrasco JD. Los centros de documentación de drogodependencias. Especificidades del centro de documentación de la delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). *Trastornos Adictivos* 2000;2(4, Suppl 1):257-63.
 28. Anchuela Galán I. El acceso a la información sobre Drogodependencias. El Centro de Documentación del Plan Nacional sobre Drogas. *Revista Española de Drogodependencias* 2001;26(3-4):219-25.
 29. Zalakain J. Los Centros de Documentación de Drogodependencias ante los cambios tecnológicos. *Revista Española de Drogodependencias* 2001;26(3-4):236-43.
 30. Fernández Merino JC, Maceiras García L, Zuriaga Llorens O. La discusión electrónica o qué son las listas de distribución. *Gaceta Sanitaria* 2000;14(4):314-7.
 31. Red de Trastornos Adictivos. *Memoria 2002-2004*. Málaga: Red RTA, Fundación IMABIS;2005.
 32. Marti Ramis J. La Colaboración Cochrane. El Grupo Cochrane de Alcohol y Drogas. *Trastornos Adictivos* 1999;1(3):234-7.

CAPÍTULO 3.

PLAN GENERAL DE UNA INVESTIGACIÓN: DESDE LA PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN A LA DIFUSIÓN DE LOS HALLAZGOS.

Francisco González Saiz¹, Ignacio Ruz Franzi², Joseba Iraurgi³.

1. Especialista en Psiquiatría. Asesor Externo de Investigación-Docencia. Fundación Andaluza para la Atención e Incorporación Social (FADAIS). Sevilla.
2. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud Olivillo (S.A.S.). Programa de Alcoholismo ARCA. Cádiz
3. Psicólogo Especialista en Psicología Clínica. Master en Salud Pública. Módulo de Asistencia Psicosocial de Rekalde

“...el descubrimiento no es fruto de ningún talento originariamente especial, sino del sentido común mejorado y robustecido por la educación técnica y por el hábito de meditar sobre los problemas científicos”

Santiago Ramón y Cajal, 1897

1. Introducción.

Estamos asistiendo en la actualidad a un incremento significativo tanto de la cantidad como de la calidad de la investigación en drogodependencias en nuestro país. Recientemente, la Sociedad Española de Toxicomanías ha hecho público un documento de consenso sobre la importancia de la investigación en esta área de conocimiento, señalando algunos de los aspectos que han de considerarse en su desarrollo¹.

La investigación en adicciones viene realizándose desde diferentes ámbitos (investigación básica, epidemiológica, clínica y social)¹. Tradicionalmente esta investigación se ha venido haciendo desde centros sanitarios de referencia, instituciones y grupos de investigación bien desarrollados, así como desde ámbitos universitarios. Sin embargo, cada vez es más frecuente observar trabajos de calidad emprendidos por equipos de profesionales clínicos que trabajan en centros específicos de atención a las drogodependencias. En este capítulo se abordará, de forma necesariamente esquemática, los elementos básicos de la investigación clínico-epidemiológica que definen el plan general de un estudio que podría ponerse en marcha desde este tipo de recursos.

La combinación del trabajo clínico con la investigación contribuye a generar conocimiento aplicado, resultando en una clara mejora de la calidad asistencial. En nuestra opinión, las

actividades de investigación deberían identificarse con los objetivos, los procedimientos y los contenidos propios de los centros y programas específicos de atención a las drogodependencias.

Con intención expositiva, hemos dividido este capítulo en siete apartados que se corresponden con los elementos tangibles que aparecerán en el protocolo de estudio tales como el objetivo, la elección del diseño, la selección de los sujetos, las variables de medida y la estrategia de análisis estadístico².

2. Fases preliminares de una investigación.

Nunca se insistirá lo suficiente en que el punto de partida de una investigación es contar con una *hipótesis de estudio*. Es necesario plantearse la pregunta que constituirá el eje vertebrador de todo el estudio y que, finalizado el mismo, se espera que sea respondida. La identificación de la hipótesis suele ser el fruto de la capacidad del investigador para generar ideas. La aparición de este fruto requiere de una paciente labor de cultivo. Las preguntas de investigación suelen surgir del análisis de estudios ya realizados y del conocimiento del "estado del arte". Es necesario que el investigador tenga un cierto nivel de alerta, asistiendo a congresos y realizando una lectura crítica de la literatura, así como compartiendo puntos de vista con otros investigadores³. Una vez esbozada una hipótesis preliminar, es necesario profundizar en el conocimiento actual sobre el tema, para lo cual será necesario realizar una adecuada revisión bibliográfica (ver capítulo 2 de este Manual). Esta revisión nos ayudará no solo a detectar los "agujeros" de conocimiento y a perfilar la pregunta final de investigación, sino que también nos aportará información muy útil sobre los procedimientos utilizados para responder a la pregunta planteada en cada caso y, así, poder mejorar los nuestros. Si permanecemos atentos, podemos encontrar una interesante hipótesis de trabajo. Como decía Cajal, "*...no hay cuestiones agotadas, sino hombres agotados en las cuestiones*"⁴. Una buena pregunta de investigación ha de tener cinco características básicas⁵:

- a) Ser factible (en relación al número adecuado de sujetos, a la capacidad técnica para reclutar pacientes y recoger datos, así como abordable económicamente)
- b) Tener interés para el investigador
- c) Ser novedosa y pertinente
- d) Ser ética
- e) Ser relevante a nivel clínico y para generar conocimiento científico

La formulación del objetivo específico de una investigación requiere identificar y explicitar tres elementos⁶:

- a) El factor de estudio, es decir, la exposición o intervención de interés.
- b) El criterio de evaluación, que corresponde a la variable de respuesta con la que se pretende medir la asociación o efecto.
- c) La población de estudio, es decir, la muestra de sujetos en que se realizarán las mediciones.

Por ejemplo, el objetivo de un estudio podría ser determinar si la aplicación de técnicas de entrevista motivacional (factor de estudio) produce mejores resultados que una intervención mínima (factor de estudio) en términos de reducción del consumo de cocaína (criterio de evaluación) en pacientes con dependencia de opiáceos en tratamiento con metadona y consumidores habituales de cocaína (población de estudio).

3. Elección del diseño.

Una vez planteado el objetivo y la pregunta de investigación, hemos de optar por el diseño del estudio que nos permita alcanzar una respuesta satisfactoria de la forma más eficaz². En primer lugar habrá que decidir si el investigador se mantendrá al margen de los fenómenos que ocurran en los sujetos estudiados (estudio *observacional*) o si evaluará los efectos de una intervención sobre esos fenómenos (estudio *experimental*). En segundo lugar, si el investigador se decanta por un diseño de tipo observacional, habrá que decidir si las mediciones se harán en una sola ocasión (estudio *transversal*) o si se realizarán a lo largo de un período de tiempo (estudio *longitudinal*). En este último caso, el estudio podrá enfocarse sobre fenómenos pasados o presentes (estudio *retrospectivo*) o bien podrá realizarse un seguimiento de los sujetos de forma prospectiva.

Siguiendo el ejemplo del enunciado anterior, para tratar de responder a esta cuestión optaremos por un diseño experimental (ensayo clínico). Los pacientes de la muestra seleccionada (consumidores habituales de cocaína y en tratamiento con metadona) serían aleatorizados en dos grupos; el grupo experimental recibiría una intervención de tipo motivacional para apoyar la abstinencia de cocaína y el grupo control recibiría una intervención mínima. Los sujetos de ambos grupos serían evaluados tras un período de tiempo, tras el cual, se compararían ambas tasas de respuesta.

Los estudios observacionales transversales (descriptivos) constituyen el primer paso de la secuencia típica para el estudio de una hipótesis, requieren menos recursos y son un excelente "campo de tiro" para iniciarse en la investigación clínica desde los centros específicos de atención a las drogodependencias.

4. Elección de los sujetos.

Una vez que hemos optado por un determinado diseño de estudio para responder a la pregunta de investigación, hemos de seleccionar a los sujetos de la muestra. Queremos llamar la atención del lector sobre cómo la pregunta de investigación se constituye en la línea maestra que guía el resto de las decisiones que deberán quedar plasmadas en el protocolo del estudio.

A este nivel se plantean tres cuestiones³:

1. Definir la población de estudio y especificar los criterios de selección

Habitualmente, los estudios de investigación clínica se llevan a cabo sobre una muestra de pacientes representativa de la población diana a la que se desea extrapolar los resultados. Los criterios de selección de esta muestra deberán ser coherentes con el objetivo del estudio. Se busca con ello aumentar las posibilidades de detectar una diferencia o asociación entre variables, en el caso de que la hubiese, así como obtener una población suficientemente homogénea en relación a las características más relevantes del propósito del estudio. Con todo ello, no debemos olvidar los aspectos éticos ni una cuestión de índole práctica; los criterios han de ser lo suficientemente realistas como para poder incluir al número deseado de sujetos en un tiempo aceptable⁷.

2. Estimar el tamaño necesario de la muestra.

Después de haber definido la población de estudio, el siguiente paso consiste en determinar el número necesario de sujetos de la muestra. Los procedimientos metodológicos para la estimación del tamaño muestral exceden de las pretensiones

introdutorias de este capítulo. El lector interesado deberá acudir a textos de referencia más especializados^{8,9}. No obstante, a modo de resumen, podemos decir que el objetivo de una investigación puede formar parte de uno de estos dos propósitos siguientes:

2.1. Estimación de un parámetro

Un ejemplo de este propósito puede ser determinar el porcentaje de pacientes con Trastorno Depresivo Inducido por Sustancias tras abandonar el consumo de cocaína. En este caso, para el cálculo del tamaño muestral debe conocerse:

- *La variabilidad del parámetro que se desea estimar*: esto puede estimarse a partir de datos de la literatura. Si la variable a medir es cuantitativa, se mide por la varianza de la distribución y en caso de ser cualitativa por el producto de $p(1-p)$.
- *La precisión con que se desea obtener la estimación*: es decir, de la amplitud del intervalo de confianza (una mayor precisión implicaría un intervalo de confianza más estrecho).
- *El nivel de confianza deseado*: lo habitual es que se fije en el 95%, lo que supone un valor α de 0.05. Esto indica el grado de probabilidad de que el verdadero valor del parámetro en la población se sitúe dentro del intervalo definido.

2.2. Contraste de hipótesis

Un ejemplo de este propósito puede ser determinar si el tratamiento con entrevista motivacional es más eficaz que la intervención estándar en la reducción del consumo de cocaína entre pacientes en tratamiento con metadona. Para ello necesitamos los siguientes elementos para estimar el tamaño de la muestra:

- *Definir si la hipótesis a contrastar es uni o bilateral.*
- *Establecer el riesgo de cometer el error de tipo I (o error α), es decir, rechazar la hipótesis nula (que no exista diferencia significativa entre ambas alternativas de tratamiento) siendo ésta verdadera.*
- *Establecer el riesgo de cometer el error de tipo II (o error β), es decir, rechazar la hipótesis nula, siendo ésta falsa.*
- *Definir la magnitud de la diferencia o efecto que se desea encontrar.* Esto debe basarse en el conocimiento de estudios previos.
- *Es necesario disponer, cuando el diseño lo permita, de la variabilidad del criterio de evaluación en la población que actúe como referencia (control).*

En relación al cálculo del tamaño muestral necesario, es preciso recordar que un estudio de investigación trata de responder, en principio, a una sola pregunta (la hipótesis o pregunta de investigación). El número de sujetos a estudiar nos permitirá tener la potencia estadística necesaria para que, en caso de que se observe, por ejemplo, una asociación entre dos variables, podamos detectarla. Sin embargo, suele ser habitual "aprovechar" el esfuerzo de realización del estudio de investigación para efectuar otras observaciones. En este punto es fundamental diferenciar entre el objetivo *principal* y los objetivos *secundarios*. Estas preguntas secundarias podrán responderse siempre y cuando el tamaño muestral calculado para la pregunta principal lo permita.

3. Decidir el método para obtener la muestra.

Una vez que sabemos cuántos sujetos son necesarios estudiar, necesitamos decidir cómo seleccionarlos. Existen distintos procedimientos de muestreo que pueden clasificarse en dos grandes tipos; probabilístico y no probabilístico. El primero se caracteriza porque todos los individuos elegibles tienen una probabilidad conocida, distinta de cero, de ser incluidos en la muestra¹⁰. Las distintas estrategias de *muestreo probabilístico* varían en la forma de selección aleatoria de los sujetos. Así, distinguimos dentro de este grupo, el muestreo aleatorio simple, el muestreo estratificado, el muestreo en etapas múltiples y el muestreo sistemático. A diferencia de estos procedimientos, en el *muestreo no probabilístico*, las unidades (sujetos) se escogen utilizando métodos en los que no participa el azar. Dentro de este tipo, el más utilizado es el muestreo consecutivo (los pacientes son seleccionados si cumplen los criterios de selección, a medida que acuden a la consulta durante un tiempo determinado). En este sentido, Guardia¹¹ propone un modelo matemático para el estudio de las admisiones a tratamiento en los centros de drogodependencias, que permitiría mejorar la validez de las inferencias obtenidas en los estudios de investigación clínica.

5. Variables de estudio.

Responder a la pregunta de investigación implica recoger toda la información necesaria. Esto implica realizar mediciones, es decir, asignar valores a las variables del estudio. Por ejemplo, en un estudio que trata de medir la efectividad de un programa de tratamiento con buprenorfina, el criterio de respuesta puede ser la reducción del consumo de heroína, la reducción de la gravedad de los problemas relacionados con el consumo o la mejora de la calidad de vida. Para cada uno de estos criterios hemos de utilizar el instrumento de medida más adecuado, en función de su propósito, su fiabilidad y su validez¹². La *validez* expresa el grado en que una medida (o un instrumento de medida) mide realmente lo que pretende medir. La *fiabilidad* es el grado en que una medida (o un instrumento de medida) es consistente y proporciona resultados similares cuando se aplica en más de una ocasión. Es necesario recordar que el empleo de instrumentos de evaluación estandarizados en los estudios de investigación clínica puede ayudar a reducir una parte del llamado *error sistemático o sesgo*. Este es el que se comete cuando las medidas son desiguales entre los distintos sujetos; por ejemplo, y siguiendo el supuesto anterior, medir la calidad de vida con versiones diferentes de un mismo instrumento o medirla en distintos momentos del tratamiento con buprenorfina a cada paciente. Este tipo de error es prácticamente imposible corregirlo, una vez que se ha introducido, por lo que hay que cuidar especialmente esta parte del protocolo del estudio.

Como es lógico, la variable principal del estudio es la primera a tener en cuenta, seleccionando el instrumento de medida más adecuado. Sin embargo, no es la única a considerar en el proceso de selección de variables. De forma genérica han de seleccionarse las siguientes variables¹³:

- a. Variables que permitan evaluar la aplicabilidad del protocolo (criterios de inclusión y exclusión).
- b. Variables que permitan medir el factor o los factores de estudio y el criterio o los criterios de evaluación.

- c. Variables que puedan actuar como factores de confusión y variables modificadoras de efecto.
- d. Variables universales descriptoras de los sujetos de estudio.
- e. Otras variables de interés (subgrupos de población, preguntas secundarias, etc.).

La selección de instrumentos de medida debe hacerse en función del propósito de evaluación y considerando sus características psicométricas. Existe un número importante de escalas, entrevistas y cuestionarios adaptados en nuestro medio que abarcan distintos objetos de medida aplicables en la investigación clínica en drogodependencias¹⁴.

6. Organización y seguimiento.

Una vez que se han dado todos los pasos "sobre el papel", hay que ponerse manos a la obra. Antes de comenzar "en serio" el estudio, suele hacerse algún tipo de prueba piloto, sobre todo en lo referente a la recogida de datos (instrumentos de evaluación), pero a veces también con los procedimientos de intervención. El investigador principal debe actuar en todo momento como un director de orquesta, a partir de la "partitura" (el protocolo de estudio) ya que son muchas la personas que pueden llegar a participar en un estudio de investigación, en función de la complejidad del diseño, requiriendo un intenso trabajo de coordinación.

Habrá que poner en marcha el proceso de muestreo y reclutamiento de los sujetos, comprobar si reúnen los criterios de selección propuestos, iniciar la evaluación inicial, comenzar la intervención (si así lo contempla el protocolo) y registrar todos los datos necesarios en tiempo y forma. El desarrollo de un estudio de investigación clínica está plagado de pequeñas o grandes dificultades y algunos imprevistos. Esto supone un proceso de toma de decisiones constante que tendrá siempre como referente obligado al protocolo de investigación, verdadero "plano" del trabajo que tenemos entre manos.

Una vez concluido el "trabajo de campo" y recogidos todos los datos previstos, será necesario introducirlos en una base de datos para que sobre ellos pueda aplicarse un programa estadístico. Es importante recordar que las variables de estudio han de estar codificadas de manera conveniente, en función del tipo de análisis que se prevé realizar.

7. Estrategia de análisis.

La estrategia de análisis es el conjunto de análisis estadísticos que van a realizarse sobre los datos obtenidos, con el propósito de responder a la pregunta de investigación. Se trata, por tanto, de un plan preestablecido, muy lejos de la improvisación y del "a ver qué sale". Las pruebas estadísticas que van a utilizarse en este momento del estudio deberían estar ya decididas antes de la fase de recogida de datos, concretamente en el momento de estimar el tamaño de la muestra. En términos generales, la mayoría de los estudios tratan de *estimar un parámetro* (p.ej. una media o una proporción), *contrastar una hipótesis o estimar una diferencia* (de medias o de proporciones). Es importante destacar que la estadística es un instrumento y no un fin en sí mismo. Se trata de emplear solo aquellas pruebas que nos ayuden a apoyar o a rechazar nuestra hipótesis, huyendo de cálculos indiscriminados, sin un propósito claro y de dudosa interpretación.

8. Comunicación de los hallazgos.

El conocido dicho; "lo que no se publica no existe", es una realidad inequívoca. Si decidimos emplear tiempo, esfuerzo y dinero en un estudio de investigación es porque el estudio es

pertinente, viable, nos aporta información, nos interesa profesionalmente, nos estimula y disfrutamos con ello. Nada de ello tiene sentido si al final metemos los datos en un cajón. Un primer paso para comunicar los hallazgos suele ser presentarlos en un congreso. La presentación en forma de póster o de comunicación oral nos permitirá transmitir el trabajo realizado y, al mismo tiempo, intercambiar con otros colegas puntos de vista e interpretaciones sobre los resultados. De todos modos, el paso fundamental es escribir un artículo original y tratar de publicarlo en la revista más adecuada. Existe distintas "guías" para la escritura de un artículo científico^{15, 16}, aunque es importante siempre seguir las normas de publicación de la revista que nos interese.

9. Referencias.

1. Sociedad Española de Toxicomanías. Documento de consenso de la Sociedad Española de Toxicomanías sobre la importancia de la investigación en drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2006; 8(2): 115-32.
2. Hulley SB, Newman TB, Cummings SR. Puesta en marcha: anatomía y fisiología de la investigación. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1993. p. 1-13.
3. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Plan general de una investigación. En: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1991. p. 7-16.
4. Ramón y Cajal S. Reglas y consejos sobre investigación científica: Los tónicos de la voluntad. Madrid; Consejo Superior de Investigaciones Científicas; 1982.
5. Cummings SR, Browner WS, Hulley SB. Concepción de la pregunta a investigar. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1993. p. 13-19.
6. Argimón Payas JM, Jiménez Villa J. Objetivo del estudio. En: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1991. p. 61-67.
7. Argimón Payas JM, Jiménez Villa J. Elección de los sujetos. En: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1991. p. 61-67.
8. Browner WS, Newman TB, Cummings SR, Hulley SB. Preparación para estimar el tamaño de la muestra: hipótesis y principios subyacentes. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1993. p. 141-151.
9. Argimón Payas JM, Jiménez Villa J. Tamaño de la muestra. En: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. *Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1991. p. 77-89.
10. Hulley S, Gove S, Browner WS, Cummings SR. Elección de los individuos que participarán en el estudio: especificación y muestreo. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. *Diseño de la investigación clínica*. Barcelona; Ediciones Doyma; 1993. p. 21-34.

11. Guardia Olmos J. Los estudios en los centros de tratamiento: Problemas metodológicos. En: Rodríguez Pulido F, Sierra López A. La investigación epidemiológica de las drogodependencias. La Palmas de Gran Canaria; ICEPSS; 1995. p. 211-221.
12. González-Saiz F, Iraurgi I, Salvador Carulla L. Teoría de la medida e instrumentos de evaluación en drogodependencias: cuestiones básicas. En: Iraurgi Castillo I, González-Saiz F (Eds.) Instrumentos de evaluación en drogodependencias. Madrid; Aula Médica; 2002. p.27-77.
13. Argimón Payas JM, Jiménez Villa J. Recogida de datos. En: Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona; Ediciones Doyma; 1991. p. 123-133.
14. Iraurgi I, González-Saiz F, Gisbert J. Instrumentos de evaluación utilizados en la investigación clínica de las toxicomanías. Una guía de los instrumentos adaptados al castellano. En: Iraurgi Castillo I, González-Saiz F (Eds.) Instrumentos de evaluación en drogodependencias. Madrid; Aula Médica; 2002. p.79-119.
15. Huth EJ. Cómo escribir y publicar trabajos en ciencias de la salud. Barcelona; Masson-Salvat; 1992.
16. Burgos R (Ed.) Metodología de investigación y escritura científica en clínica. Granada; Escuela Andaluza de Salud Pública; 1998.

CAPÍTULO 4.

REVISIÓN DE LOS PRINCIPALES DISEÑOS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS. NIVELES DE LA EVIDENCIA.

Javier Ballesteros.

Departamento de Neurociencias – Psiquiatría.

Universidad del País Vasco, UPV-EHU. Leioa. Vizcaya.

1. Introducción.

Este capítulo tiene dos objetivos principales. El primero es el de revisar los diseños de investigación clínica causal más comúnmente utilizados en el ámbito de las drogodependencias, señalar sus aspectos comunes y específicos, y sus ventajas y limitaciones. El segundo es el de presentar esos diseños en el marco de una escala jerárquica en función de la importancia, o peso, que presentan sus resultados a la hora de orientar políticas de tratamiento (entendido este en un sentido general, y no únicamente en el sentido más habitual de tratamientos farmacológicos). Las ideas y conceptos introducidos serán desarrollados con mayor profundidad en otros capítulos de la monografía, en función ya de su aplicación a situaciones concretas.

2. Diseños principales de investigación. Estudios experimentales y observacionales.

La figura 1 presenta la tipología de los estudios clínicos más frecuentemente utilizados en investigación clínica¹. La primera clasificación que puede hacerse de estos estudios refleja la presentación de dos o más grupos entre los que se comparan los resultados de un tratamiento (estudios comparativos), o la presentación de un único grupo en el que se valora el resultado de un tratamiento comparando las mediciones previas al tratamiento (pretest) con las mediciones posteriores al mismo (posttest). Dado que estos últimos diseños, de grupo único con dos o más mediciones emparejadas, presentan serias limitaciones a la hora de realizar una interpretación causal de sus resultados, no serán objeto de análisis posterior en esta monografía (recomiendo a los lectores interesados en este tipo de diseños la consulta de monografías especializadas²). A su vez, la principal clasificación que puede hacerse de los estudios que comparan los resultados entre dos o más grupos, es según la manera en que se ha asignado el tratamiento en estudio a los grupos en comparación. Básicamente dicha asignación puede hacerse mediante la aleatorización de sujetos a tratamientos [diseños experimentales, siendo su paradigma el ensayo clínico aleatorizado (ECA)], o mediante mecanismos no aleatorios (estudios observacionales:

diseños de cohortes y de casos y de controles). Obviamente, la asignación aleatoria sólo podrá hacerse en relación con aquellos tratamientos que se supone son beneficiosos. Razones éticas proscriben su utilización en el estudio de tratamientos que suponen un perjuicio (factores de riesgo). Dicho de otro modo, no es siempre posible la realización de un diseño experimental, y si bien la interpretación causal de los resultados de un ECA es siempre más directa que la interpretación de los resultados de un estudio observacional, ello no implica que estos últimos no puedan interpretarse causalmente³.

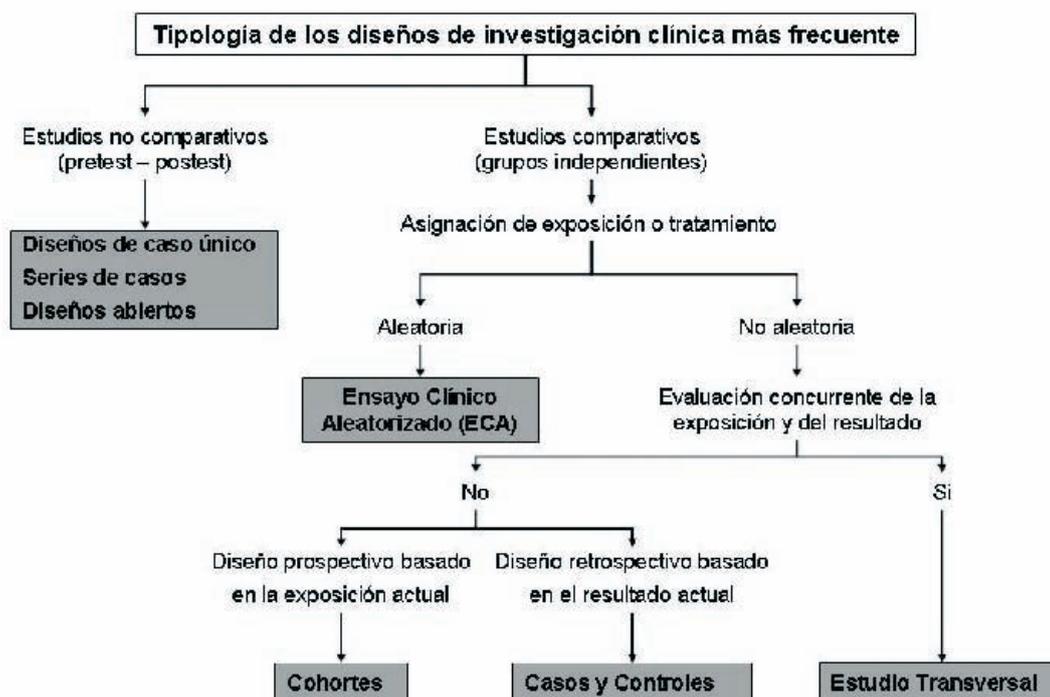


Figura 1. Tipología de los diseños clínicos más frecuentemente utilizados

A su vez, los tres tipos básicos de estudios observacionales se clasifican según la estructura temporal con la que se evalúe el efecto de la posible causa (tratamiento, exposición) sobre el posible efecto (resultado). Aquellos estudios en los que la posible causa y el posible efecto se valoran concurrentemente conforman los diseños transversales, que por ese hecho no permiten (en principio) la interpretación de asociaciones estadísticas como posibles asociaciones causales. Los estudios en los que la posible causa precede al posible efecto (diseños de cohortes, y diseños de casos y de controles), si pueden permitir una interpretación causal. Como ya se ha descrito, en los estudios transversales la dirección de la asociación no se puede determinar de manera irrefutable ya que la exposición y el resultado se valoran al mismo tiempo; por lo tanto su utilidad en estudios causales está limitada a aquellas situaciones en las que esté fuera de toda duda que el factor causal estudiado anteceda al resultado (por ejemplo en estudios de epidemiología genética). En consecuencia, los estudios transversales tienen una limitada aplicación en estudios etiológicos, prácticamente ninguna en estudios de evaluación de tratamientos y de factores pronósticos, pero son ampliamente utilizados en estudios diagnósticos y de política sanitaria como se verá en el capítulo correspondiente.

La figura 2, recoge el diseño general de los tres estudios que sirven fundamentalmente para valorar relaciones causales (ECA's, diseños de cohortes, y diseños de casos y de controles).

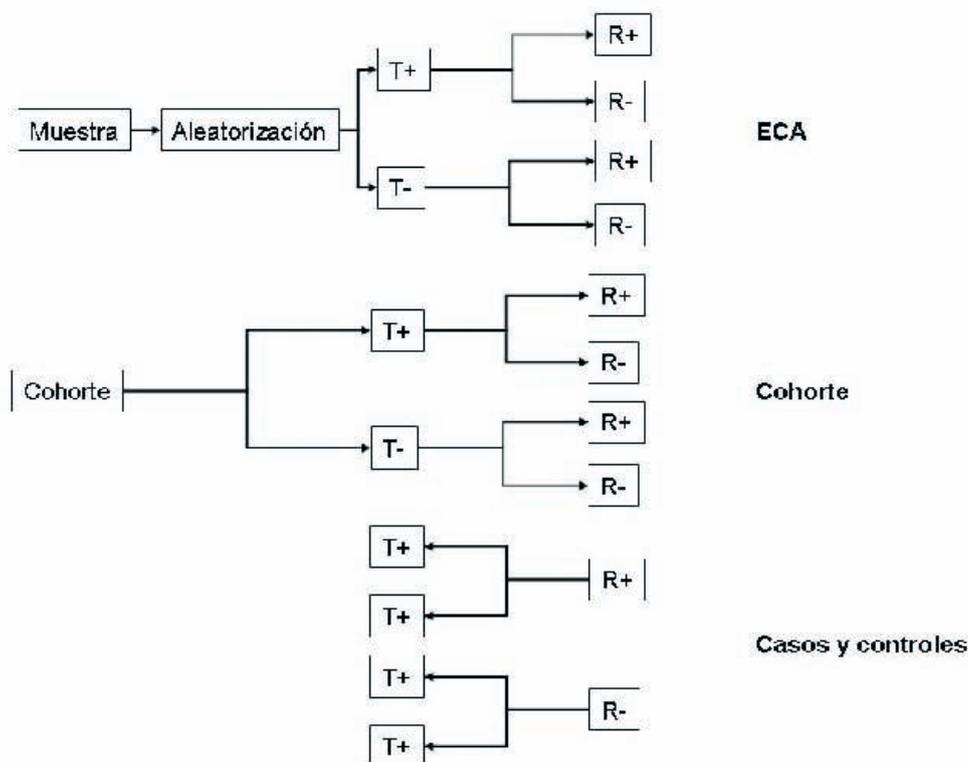


Figura 2. Diseños básicos de estudios causales

Los sujetos asignados a un tratamiento u otro (T+; T-) son seguidos en el tiempo (dirección de las flechas del flujo) para valorar los resultados (R+; R-) en cada una de las categorías de exposición o tratamiento. Como puede verse, la diferencia fundamental entre ECA's y diseños de cohortes se recoge en la manera en que se asignan los sujetos al tratamiento. Ambos estudios son prospectivos, y el tratamiento en consideración antecede necesariamente al resultado que se pretende evaluar. Por el contrario en el diseño de casos y de controles, se parte del resultado y se evalúa retrospectivamente la presencia o no de los posibles tratamientos o exposiciones. Esta inversión temporal del flujo de acontecimientos (y los sesgos de selección e información a los que puede dar lugar) hace que el diseño de casos y de controles sea más problemático que el diseño de cohortes a la hora de establecer relaciones de causalidad en el conjunto de los diseños observacionales. En resumen, y teniendo en cuenta los diseños básicos representados en la figura 2, la potencia relativa de cada uno de ellos respecto del establecimiento de relaciones causales sería: ECA > Cohorte > Casos y controles.

3. Propiedades de la asignación aleatoria en cuanto al control de sesgos.

Clásicamente se diferencian tres tipos de sesgos que pueden afectar al resultado de un estudio que pretenda valorar una relación causal: el sesgo de selección, el sesgo de información, y el sesgo de confusión⁴. El sesgo de selección se relaciona con la forma en la que se escogen los sujetos que van a conformar los grupos de tratamiento, o exposición, que se quieren comparar. El sesgo de información se relaciona con los problemas que atañen a la valoración del resultado cuando diversos factores relacionados con el conocimiento de

la exposición, sea por parte del investigador, sea por parte del sujeto en estudio, pueden afectar a la validez y fiabilidad de la información que se recoge a lo largo del estudio, o a su finalización. El sesgo de confusión se relaciona con el efecto de variables extrañas a la asociación de primario interés, pero que por su relación tanto con el tratamiento como con el resultado pueden falsear la asociación causal que se pretende estudiar.

La asignación aleatoria de sujetos a tratamientos elimina el sesgo de selección que puede presentarse al utilizar otros mecanismos de asignación. A su vez, y siempre que las muestras en estudio sean suficientemente grandes, va a producir una distribución equilibrada de otras posibles variables de pronóstico entre los grupos en comparación (distintas del tratamiento en evaluación) que puedan afectar al resultado que se investiga, eliminando por lo tanto el sesgo de confusión. Por otro lado, la asignación aleatoria no es en sí misma una garantía de control del sesgo de información. Este sesgo debe ser controlado mediante mecanismos que cieguen al paciente y/o al investigador sobre la asignación del tratamiento que recibe, no solo al principio del estudio (asignación aleatoria), sino a lo largo de todo su desarrollo y hasta su finalización. En situaciones en las que la asignación aleatoria de sujetos a tratamientos no es factible (diseños de cohortes, y diseños de casos y de controles), la única manera de controlar los posibles sesgos de selección y de información es teniéndolos en cuenta a la hora de realizar el diseño del protocolo del estudio (restricción del estudio base para homogeneizar los grupos en comparación; cegamiento del entrevistador respecto del tratamiento, o exposición, etc.) Por el contrario, los sesgos de confusión pueden ser controlados bien a la hora del diseño, bien a la hora del análisis de los resultados, aunque en este último caso sólo si se ha obtenido información sobre las posibles variables de confusión que hayan sido teorizadas.

4. Ventajas y limitaciones de los tres diseños básicos para el estudio de asociaciones causales.

El ECA presenta una alta validez interna en sus resultados debido al control de sesgos de selección, información y confusión. Como ya se ha visto, el proceso de asignación aleatoria elimina sesgos de selección y factores de confusión. El proceso de enmascaramiento elimina sesgos de información y de manejo diferencial de los sujetos durante la evaluación del tratamiento. Si además la muestra estudiada es representativa de la población en estudio, el ECA también presentará una alta validez externa, es decir de generalizar sus resultados más allá de la muestra específicamente estudiada. En cuanto a sus limitaciones, hay que tener en cuenta que el ECA es un diseño causal costoso tanto en tiempo como en relación a los recursos necesarios para su desarrollo, dados los tiempos prolongados para el reclutamiento y seguimiento de los pacientes en estudio. Por otro lado, las condiciones habituales de inclusión y exclusión de pacientes en el ECA, si bien incrementan la homogeneidad de los grupos en comparación, y por lo tanto su validez interna, hace que normalmente la muestra en estudio no sea representativa de la población de origen, por lo que su validez externa, la generalización de sus resultados, quizá no sea demasiado alta (salvo en el caso de ECA's pragmáticos).

Cuando la asignación aleatoria de sujetos a tratamientos, no es factible los diseños de cohortes, y los diseños de casos y de controles, pueden servir para el análisis de relaciones causales. En los diseños de cohortes se establece una clara secuencia de acontecimientos y se puede estudiar el desarrollo de diversos resultados que puedan estar asociados a las exposiciones de interés. Es posible recoger información muy detallada sobre la exposición a un amplio rango de tratamientos o exposiciones. La exposición puede ser medida en

diversos puntos temporales, por lo que sus cambios en relación al tiempo también pueden ser estudiados. Los sesgos de recuerdo (información) y de selección son menores que los que pueden presentarse en el diseño de casos y de controles. Por otro lado, estos estudios suelen requerir elevados tamaños de muestra y largos períodos de seguimiento para obtener un número suficiente de acontecimientos a estudiar. Por lo tanto, no es el diseño más adecuado para estudiar acontecimientos que se presenten con baja frecuencia, y es caro en relación a los recursos necesarios. A medida de que se incrementa el tiempo de seguimiento también suele incrementarse la pérdida de sujetos, lo que puede conducir a sesgos de selección diferencial. Por último, cuando son necesarios largos períodos de seguimiento, suele ser difícil mantener la consistencia de las mediciones de la exposición, y esto puede conducir a la presencia de sesgos de información.

Por su parte, los diseños de casos y de controles son útiles para el estudio de resultados que se presentan con baja frecuencia; la duración del estudio suele ser corta, y por lo tanto acostumbran a ser relativamente baratos. Es posible investigar un amplio abanico de tratamientos o exposiciones, aunque la recogida de su información puede estar afectada por el sesgo de recuerdo, dada su naturaleza retrospectiva. El establecimiento de una secuencia de eventos que se valora de forma retrospectiva, conduce a un incremento de sus sesgos potenciales, que se incrementan con respecto al estudio de cohortes. Está limitado a una variable de resultado, que es sobre la que se muestrea la población de casos y de controles, y puede presentar sesgos potenciales de supervivencia (selección) en los casos (y controles) incluidos.

5. Continuidad y progresión de estudios para establecer relaciones causales.

La presentación de los diseños básicos de estudios clínicos causales seguida hasta ahora, si bien es útil bajo el punto de vista pedagógico, y da pie para la justificación de los niveles jerárquicos de la evidencia que producen (ver último apartado), encorseta demasiado lo que es – o debiera ser – el flujo normal en la progresión de la obtención de información en situaciones clínicas. En ese sentido, una visión más acorde con la experiencia clínica sería la que se representa en la figura 3, y que refleja la progresión del conocimiento clínico en base al encadenamiento de diseños que presentan cada vez mayores evidencias sobre la eficacia de un tratamiento, o del efecto de un posible factor de riesgo o protector⁵. Las líneas continuas en el gráfico señalan la progresión esperable en la complejidad de los diseños, mientras que las líneas discontinuas señalan vías posibles de progresión que no tienen por que ser seguidas habitualmente.

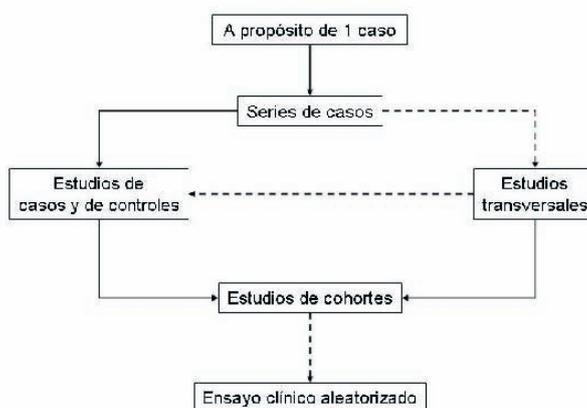


Figura 3. Progresión en los diseños de investigación clínica

6. Jerarquía de la evidencia.

Llegados a este punto, debo asumir que el lector ya se habrá formado una idea clara de la importancia, o peso, que los resultados provenientes de los tipos de diseño más habituales en epidemiología clínica, tienen – o deberían tener – en relación con la adopción de políticas sanitarias o con la recomendación o no de determinados programas terapéuticos. La figura 4 sintetiza de manera gráfica esa importancia.

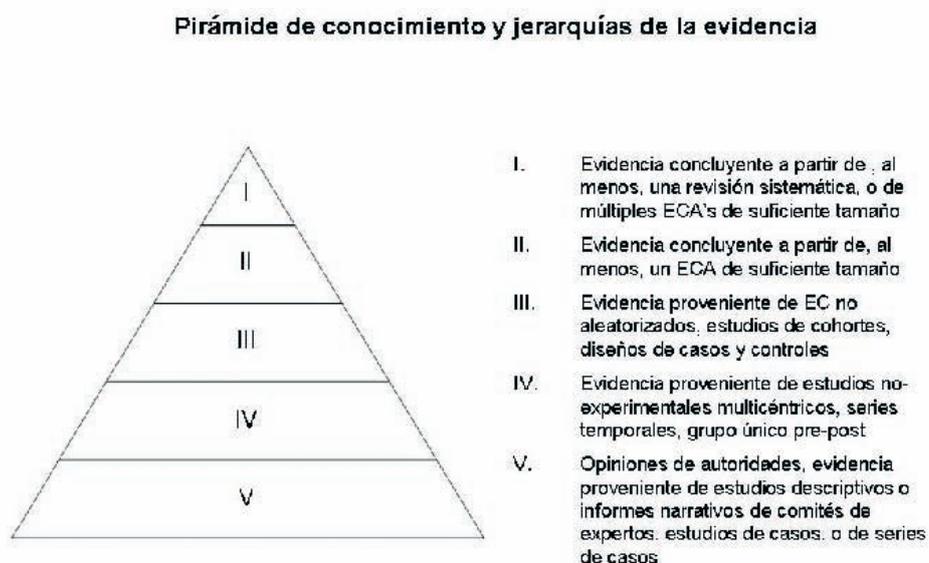


Figura 4. Niveles de evidencia

El gráfico de pirámide quiere transmitir visualmente el hecho frecuente de que la información de mayor calidad (y que debería guiar predominantemente la actividad clínica) suele presentar una relación inversa con la cantidad de información que se publica en las revistas científicas. Dicho de otra manera, la información de mayor calidad, y más relevante, es la que con menor frecuencia relativa se presenta en la literatura, mientras que esta abunda en informaciones que hacen referencia a los niveles más bajos en la jerarquía de evidencias (como muestra analice el lector el tipo de estudios que se recoge en los números "especiales" de determinadas revistas). Los niveles I a III (revisiones sistemáticas con metaanálisis, ECA's, estudios observacionales causales), presentan la información más relevante respecto de la práctica clínica, mientras que los niveles IV y V presentan una información muy discutible, y que sólo debiera tenerse en cuenta en ausencia de información proveniente de niveles más elevados en la jerarquía.

Sobre el marco general definido en la figura 4, cada área de conocimiento ha adaptado la jerarquía de información a sus características específicas. Las drogodependencias no son un ejemplo aparte en ese sentido, y recientemente se ha propugnado una revisión de criterios que, entre otras cosas, tiende a disminuir la alta relevancia de ECA's clásicos en los criterios habituales, e incrementar la importancia de la investigación prospectiva con adecuados controles experimentales⁶. La propuesta es muy reciente, y tiene que ser todavía ampliamente discutida dentro del área de las drogodependencias, sobretodo

respecto de su factibilidad. Como una primera aproximación, y a mi modo de ver, el énfasis en la investigación longitudinal de carácter multivariado y utilizando muestras aleatorias y controles experimentales apropiados, es básicamente correcta, pero no discute suficientemente el control de sesgos en este tipo de estudios que presenta seguimientos muy largos. La importancia del uso de las técnicas de análisis multivariado propugnadas, sin lugar a dudas es necesaria para valorar adecuadamente no sólo el efecto de posibles variables de confusión, sino fundamentalmente para evaluar el efecto de variables de interacción o modificadoras del efecto. Pero, por otro lado, el adecuado análisis de estas últimas variables implica unos tamaños de muestra muy superiores incluso a los actualmente propugnados para ECA's pragmáticos. En resumen, mi impresión es que esta nueva aproximación a la jerarquía de la evidencia obtenida en el área de drogodependencias, cambia el énfasis de los aspectos de diseño básico y control de sesgos recogidos en las jerarquías habituales, al diseño y a los aspectos analíticos a utilizar en situaciones pragmáticas, pero sin considerar suficientemente los sesgos que posiblemente puedan actuar durante períodos temporales largos. Si esta propuesta cala o no dentro del área de las drogodependencias, es algo que sólo lo dirá el tiempo. Mientras tanto, las ideas incluidas en la figura 4 pueden ser un buen eje director en cuanto a valorar la importancia de los resultados obtenidos en nuestra área.

7. Resumen

He intentado en este capítulo revisar de una manera sucinta los principales diseños de investigación clínica que presentan una aplicación directa al estudio de relaciones causales en el ámbito de las drogodependencias. Diseños que serán presentados y discutidos con mayor profundidad, y con aplicaciones prácticas, en otros capítulos de esta monografía. He intentado también señalar sus ventajas y limitaciones, y su importancia a la hora de interpretar la evidencia que proporcionan, evidencia que debería guiar la adopción de medidas de tratamiento en pacientes concretos. Como describe uno de los grupos más activos en la medicina basada en la evidencia⁷, esta no es más que la aplicación "...del uso consciente, explícito y juicioso, de la mejor evidencia existente en la decisión sobre el cuidado de pacientes individuales" (énfasis añadido). Idealmente, dicha evidencia debería de basarse en los niveles más altos de la jerarquía. Sin embargo, en muchas ocasiones no disponemos de ECA's (o de otros diseños con posible interpretación causal) que nos permitan guiar de una manera adecuada nuestras decisiones clínicas; y ésta es una crítica que se nos hace de manera rutinaria a los que propugnamos la adopción y desarrollo del pensamiento crítico que subyace a los postulados de la medicina basada en la evidencia. No obstante, dicha crítica no parece tener en cuenta que lo que debe guiar la actuación clínica no es la existencia o no de ECA's sobre un determinado tratamiento, sino "la mejor evidencia existente" en una situación concreta. Creo que Austin Bradford Hill ³ ya lo expresó de una manera rotunda al decir que "...todo trabajo científico es incompleto, sea este observacional o experimental, es probable que todo trabajo científico sea rechazado o modificado por los avances del conocimiento, aunque esto no nos confiere la libertad de ignorar el conocimiento que ya tenemos, o de retrasar las acciones que parecen demandarse en un momento determinado" (énfasis añadido).

Agradecimientos.

Joan Trujols (Hospital de Sant Pau) con su habitual pensamiento crítico me orientó hacia la consulta del trabajo de Tucker y Roth (2006), que puede – o no – llegar a ser el paradigma dominante en el establecimiento de la jerarquía de evidencias en el área de las drogodependencias.

8. Referencias.

1. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002; 359:57-61.
2. Shadish WR, Cook TD, Campbell DT. *Experimental and quasi-experimental designs for generalized causal inference*. Boston: Houghton Mifflin Company; 2002.
3. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*, 1965; 58:295-300.
4. Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H. *Epidemiologic research. Principles and quantitative methods*. Belmont: Lifetime Learning Publications; 1982.
5. Sackett DL, Haynes RB, Tugwell PX. *Clinical epidemiology: a basic science for clinical practice*. Boston: Little Brown, 1984.
6. Tucker JA, Roth DL. Extending the evidence hierarchy to enhance evidence-based practice for substance use disorders. *Addiction* 2006; 101:918-32.
7. Sackett DL, Rosenberg WMC, Muir Gray JA et al. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *Brit Med J* 1996; 312:71-2.

CAPÍTULO 5.

ENSAYOS CLÍNICOS.

Marta Torrens^{1,2}, Francina Fonseca¹, Josep Eladi Baños³, Magi Farré^{2,4}

1. Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías. Institut d'Assistència en Psiquiatria, Salut Mental i Toxicomanies (IAPs), Hospital del Mar.
2. Universidad Autónoma de Barcelona.
3. Departamento de Ciencias Experimentales y de la Salud (CEXS). Facultad de Ciencias de la Salud y de la Vida. Universidad Pompeu Fabra, Barcelona.
4. Unidad de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) – Hospital del Mar, Barcelona.

1. Introducción y Definiciones.

Sir Austin Bradford Hill definió el ensayo clínico como un “experimento diseñado cuidadosa y éticamente con el fin de contestar a preguntas concretas formuladas previamente. En su forma más rigurosa, exige grupos equivalentes de pacientes tratados al mismo tiempo de distintas maneras. Estos grupos se forman mediante asignación al azar de los pacientes a uno u otro tratamiento”. Aparecen en la definición los tres pilares básicos del ensayo clínico: la aleatorización, la existencia de un comparador (control) y el seguimiento prospectivo. Más tarde se añadió un cuarto pilar, el enmascaramiento, cuando se sospecha que el conocimiento de las intervenciones puede influenciar el resultado. Así, el prototipo de ensayo clínico es aquel en el que los tratamientos se asignan al azar (aleatoriamente), existe enmascaramiento (ciego simple o doble) y un grupo concurrente de comparación (comparativo o controlado). Este estudio se denomina ensayo clínico aleatorio (randomized controlled trial, RCT) y constituye el patrón de oro para evaluar la eficacia de los medicamentos y productos sanitarios¹

En el presente capítulo, consideraremos la acepción de ensayo clínico para el estudio de medicamentos cuya definición legal se encuentra en el Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos (artículo 2, apartados a) y d)), y en la reciente Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos Sanitarios (artículo 58).

De acuerdo con la legislación vigente se considera un ensayo clínico cuando:

- Se utiliza un medicamento en investigación (no aprobado para ninguna indicación en España)

- Cuando un medicamento aprobado se estudia en dosis y/o intervalos distintos de los autorizados o en indicaciones distintas de las aprobadas
- Cuando los sujetos se asignan aleatoriamente a uno u otro grupo de intervención terapéutica de forma aleatoria
- Cuando se condicione, directa o indirectamente, el proceso de prescripción médica habitual.

No se considera ensayo clínico:

- La administración de un medicamento en investigación a un solo paciente, en el ámbito de la práctica médica habitual y con el único propósito de conseguir un beneficio terapéutico para el paciente, que se registrará por lo dispuesto sobre uso compasivo (ver artículo 28 del RD 223/2004).
- Los estudios observacionales, definidos como aquellos en los que los medicamentos se prescriben de la manera habitual, de acuerdo con las condiciones normales de la práctica clínica (aquellas establecidas en la autorización de comercialización); la asignación de un paciente a una estrategia terapéutica concreta no está decidida de antemano por un protocolo de ensayo, sino que está determinada por la práctica habitual de la medicina, y la decisión de prescribir un medicamento determinado estará claramente dissociada de la decisión de incluir al paciente en el estudio. Además, no se aplica a los pacientes ninguna intervención, ya sea diagnóstica o de seguimiento, que no sea la habitual de la práctica clínica, y se usan métodos epidemiológicos para analizar los datos.

2. Los pilares del ensayo clínico.

Los ensayos clínicos pueden clasificarse de diferentes formas, (ver tabla 1) ². A continuación se describen las principales características:

Tabla 1. Clasificación de los ensayos clínicos en función de sus características

Aleatorización	No aleatorizado Simple Estratificada Por bloques
Enmascaramiento	Abierto (sin enmascaramiento) Simple Doble ciego Doble ciego con doble simulación (double dummy) Triple ciego Evaluación ciega por terceros
Diseño	Grupos paralelos Grupos cruzados Diseño secuencial
Numero de centros	Unicéntrico Multicéntrico
Grupo de control	No controlado Controlado (control concurrente) - tratamiento activo estándar - placebo - combinación de ambos Controlado (control histórico)

Número de participantes	N igual a 1 Número fijado previamente - estudios de tamaño pequeño - grande - megaensayos (varios miles de pacientes) Número no fijado previamente: estudios secuenciales
Fase de desarrollo del medicamento	Fase I Fase II Fase III Fase IV
Tipo	Farmacología humana Terapéutico exploratorio Terapéutico confirmatorio Uso terapéutico
Objetivo (aplicabilidad)	Explicativos (Eficacia) Pragmáticos (Efectividad)
Objetivo (eficacia)	Superioridad Equivalencia No inferioridad

Aleatorización.

La distribución al azar o aleatorización de los tratamientos permite que los grupos sean similares en sus características iniciales y su pronóstico. La asignación aleatoria evita la influencia de los investigadores (sesgo selección). Así, por ejemplo, evita que un investigador que cree que el tratamiento activo es mejor asigne los pacientes más graves a éste o si por el contrario, cree que es inferior al tratamiento control, asigne al activo los pacientes de afectación más leve³. Se debe hacer lo posible para que la lista de aleatorización permanezca oculta a los investigadores (*allocated concealment*)⁴. Diferentes estudios han demostrado que los *estudios no aleatorizados* exageran la eficacia hasta aproximadamente un 30% (diferencia relativa) en relación con los aleatorizados.

En su forma más sencilla, (*asignación aleatoria simple*), puede conseguirse mediante una tabla de números aleatorios o mediante un programa informático. En otras ocasiones, puede desearse tener en cuenta la presencia de algunas características o criterios pronósticos (*asignación aleatoria estratificada*). Para ello los sujetos se clasifican antes de la asignación en categorías o estratos según la presencia o no de la característica de interés y, a continuación, se procede a su asignación de forma independiente a cada categoría mediante un proceso de aleatorización propio. Por ejemplo, si se desea conocer si la comorbilidad influye en la respuesta a un tratamiento, los pacientes se dividen en aquellos con comorbilidad y sin ella, y dentro de cada grupo se procede a la aleatorización. Cuando se desea asegurar la completa homogeneidad entre los grupos de estudio se emplea la *asignación aleatoria por bloques*⁵.

La aleatorización debe realizarse correctamente, comprobando que realmente el azar distribuye el total de sujetos en dos grupos similares. No se consideran válidos métodos simples como tirar una moneda al aire, números pares o impares, ni el orden de visita. El procedimiento de aleatorización debe ser demostrable y describirse como se realiza^{5,6}.

Comparación.

La existencia de un grupo comparador o control permite conocer si los resultados son resultado de la intervención (o tratamiento) o de efectos que no se han controlado. En un

estudio sin grupo control, el llamado estudio de antes y después, nunca se llega a tener la certeza de que la intervención es la responsable del efecto final, ya que podrían existir factores independientes que nos podrían explicar el resultado. La existencia de un grupo control permite controlar algunos sesgos conocidos como el *efecto Hawthorne* (la respuesta está influida por el conocimiento de que se participa en un estudio), el *efecto placebo* (la administración del tratamiento provoca una cierta mejoría no atribuible al medicamento o la intervención en estudio) y la *regresión a la media* (tendencia de los valores extremos a presentar valores más cercanos a la media en una evaluación posterior), así como las modificaciones relativas al propio *curso natural de la enfermedad* o síntoma. La existencia de controles permite neutralizar estos efectos, que se distribuirán en los dos grupos y por ello permitirán una comparación directa. Los controles históricos, los no concurrentes o los valores de referencia no son adecuados en la mayoría de los casos. Los estudios no controlados exageran la eficacia de los tratamientos. El tipo de control puede ser no administrar tratamiento, dar tratamiento estándar (el mejor disponible a las dosis y pautas más adecuadas), administrar placebo y una mezcla de los anteriores ^{1,3,6}.

Concurrencia.

El ensayo clínico es un estudio prospectivo en el que los distintos grupos aleatorizados se evalúan de forma simultánea o concurrente a los que se sigue de forma similar hasta el final (prospectivo). Ello minimiza los efectos del tiempo y los progresos médicos en el diagnóstico y tratamiento. De esta manera puede evaluarse de forma más exacta la causalidad y se pueden comparar de forma directa las intervenciones en estudio ^{1,3}.

Enmascaramiento.

El enmascaramiento o ciego es la condición impuesta al individuo o grupo de individuos con el propósito de que desconozcan algún hecho u observación, como puede ser la asignación del tratamiento. Cuando un estudio no emplea ningún tipo de ciego, se le conoce como *abierto* (no ciego) y en este caso todos los participantes en el estudio conocen el tratamiento que reciben. En el *ciego simple* algunas personas que participan directamente en el estudio (ej., los médicos o las enfermeras) conocen o son informados del tratamiento, mientras que otros (ej., los pacientes) desconocen o se les oculta la información sobre el tratamiento que reciben. Cuando el conocimiento de la asignación por parte del investigador puede influenciar notablemente el resultado de la evaluación (ej. con el uso de variables subjetivas), es aconsejable utilizar el *doble ciego*, mediante el cual tanto el paciente, el investigador y los profesionales sanitarios implicados en la atención del paciente desconocen el tratamiento asignado. El uso del doble ciego supone que la forma de presentación física de ambos tratamientos ha de ser idéntica. En el diseño de triple ciego también los que realizan la estadística desconocen la asignación del tratamiento. Cuando no es posible asegurar el doble ciego, se intenta que el investigador que realiza la medida de la variable principal ignore la asignación de tratamientos (evaluación ciega por terceros). El enmascaramiento es una de las formas más eficaces de controlar el sesgo del observador (preferencias o trato desigual) y de información (diferencias en la evaluación de los grupos). La aleatorización debe ser oculta (*concealed*) a los investigadores. No se debe confundir el enmascaramiento o ciego con la ocultación de la aleatorización. Los estudios abiertos (no enmascarados) sobreestiman la eficacia hasta un 17% (diferencia absoluta) ^{1,3,7}.

3. Tipos de ensayos clínico.

3.1. *Diseño experimental.*

La pregunta de investigación y el objetivo principal definen el tipo de diseño experimental que pueden ser:

- *Ensayos paralelos:* en los que cada grupo recibe un solo tratamiento desde el inicio hasta el final del estudio (más frecuente)
- *Ensayos cruzados:* en los que cada grupo de pacientes recibe un tratamiento en primer lugar y después el otro. Son útiles cuando existe gran variabilidad en cada grupo o es difícil encontrar un número de pacientes suficiente para cada grupo. Sus limitaciones son la falta de aplicabilidad a enfermedades de curso oscilante y la necesidad de realizar un período sin tratamiento (período de lavado o blanqueo) para evitar la presencia de un efecto residual y establecer de nuevo el nivel basal de la variable estudiada. Otra limitación es el compromiso ético de suprimir un tratamiento que ha mejorado la enfermedad del paciente, dejarle de nuevo con las manifestaciones clínicas y someterle al efecto de un tratamiento desconocido.
- *Ensayos secuenciales:* en los que los individuos del grupo experimental y del grupo control se disponen por pares o bloques, unos reciben el tratamiento experimental y los otros el control. La decisión de incorporar nuevos pacientes viene determinada por el hecho de que la diferencia acumulada entre los dos tratamientos esté dentro de unos límites específicos. En caso de excederse estos límites, se da por finalizado el ensayo. Este tipo de diseño se reserva para aquellos estudios en los que la evaluación de los resultados se puede hacer con rapidez, y cuando los períodos de seguimiento no son excesivamente largos. Son diseños menos frecuentes.

3.2. *Ensayos explicativos y ensayos pragmáticos.*

Según el objetivo principal podemos distinguir ¹⁻³:

- *Ensayos explicativos:* se realizan para obtener explicaciones biológicas sobre la eficacia de un fármaco o una intervención. Suele realizarse en una muestra de participantes homogénea, representativa muchas veces de sólo determinados grupos de población. La mayoría de los ensayos clínicos realizados durante el desarrollo clínico de un fármaco son explicativos. Tienen las tradicionales limitaciones que se han imputado a la metodología de los ensayos clínicos (véase la sección específica en este capítulo), pero son probablemente insustituibles para demostrar la *eficacia* y la *seguridad* de un nuevo medicamento, aunque son menos útiles para establecer su utilidad real en la población en que va a utilizarse el estudio.
- *Ensayos pragmáticos:* están destinados a conocer la eficacia de un fármaco o de una intervención después de aplicarlo en la práctica clínica habitual (*efectividad*). En estos estudios, la muestra de pacientes es heterogénea y similar a la que tomará el tratamiento habitualmente. Generalmente se realizan cuando el fármaco ya ha sido comercializado (Fase IV). No deben confundirse con los estudios observacionales (ver apartado de definiciones) ni con los estudios (ensayos clínicos) postautorización en los que habitualmente se recogen datos de seguridad en los pacientes tratados con el fármaco sin haber un grupo control.

3.3. Etapas del desarrollo clínico de los nuevos medicamentos.

Con mucha frecuencia, el diseño de los ensayos clínicos depende de la fase de desarrollo clínico del nuevo fármaco y es frecuente que se clasifiquen por este criterio. Así, existirían ensayos clínicos de Fase I, II, III y IV ^{2,3,8}.

- *Los ensayos clínicos de Fase I* suponen la primera administración de un nuevo fármaco a seres humanos (*Estudios de Farmacología humana*) ya sean voluntarios sanos o pacientes. Estos ensayos tienen como objetivo conocer datos de la farmacodinamia, farmacocinética, tolerabilidad y seguridad que permitirán establecer la dosificación en las fases posteriores. Estos ensayos no tienen habitualmente finalidad terapéutica.
- *Los ensayos clínicos de Fase II* se realizan en pacientes que sufren la enfermedad o la entidad clínica para la que va a utilizarse el nuevo fármaco. Sus principales objetivos son la obtención de información preliminar sobre la eficacia, el establecimiento de una relación dosis-respuesta y la recogida de más información sobre la seguridad del nuevo medicamento. Son estudios de diseño muy estricto, generalmente aleatorizados y comparados con placebo y el número de pacientes que participan es muy limitado (varios centenares). Como son los primeros estudios terapéuticos en pacientes, permiten tener una primera aproximación a la supuesta eficacia del fármaco en la indicación prevista y ayudan a conocer el posible rango de dosis que pueden utilizarse en los estudios posteriores. Por estos motivos, también se les denominan *estudios terapéuticos exploratorios*.
- *Los ensayos clínicos de Fase III* tienen por objetivo principal evaluar la eficacia y seguridad del tratamiento experimental en una muestra de pacientes más representativa de la población general a la que se destinará el medicamento. Estos estudios suelen ser aleatorizados, comparativos y ciegos. El tratamiento de comparación es generalmente el de elección en la enfermedad o, más inusualmente, placebo. El número de pacientes que participan es mucho más elevado (varios miles). También se denominan como *estudios terapéuticos confirmatorios*. Algunos dividen la Fase III en dos subfases, la IIIa y IIIb para referirse, respectivamente, a los estudios realizados antes de la petición de la autorización de registro y a los realizados después de ésta.
- *Los ensayos clínicos de Fase IV* incluyen todos aquellos realizados tras la comercialización del medicamento. Con ellos se pretende establecer su eficacia y seguridad a largo plazo, así como su uso en todas aquellas situaciones que no han sido previamente exploradas en las fases previas. Se denominan también *estudios de uso terapéutico, de farmacovigilancia o postcomercialización (Postmarketing surveillance studies)*.

4. Organización del ensayo clínico.

El ensayo clínico no es la única posibilidad para investigar un problema de salud. Cada pregunta podrá resolverse con uno o más tipos de estudio, pero algunos de ellos son de elección para cada caso. Si hablamos de evaluar la eficacia de una intervención el ensayo clínico será el más recomendable por su rigurosidad. Ahora bien también es uno de los más complejos de realizar y precisa de un período previo de preparación importante⁹. Fundamentalmente podemos distinguir entre requerimientos legales y metodológicos:

4.1. Requerimientos legales: marco legal del ensayo clínico en España.

Resumidamente, se requieren un protocolo de ensayo clínicos con diferentes apartados, una hoja de información a los participantes y una hoja de consentimiento informado, así como un seguro de responsabilidad civil para cubrir los posibles daños. Todo ello debe someterse a la evaluación por un Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) (que a su vez está regulado en sus funciones y composición). Tras la aprobación por el CEIC, debe enviarse la documentación a la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que deberá aprobarlo. Sólo entonces puede iniciarse el ensayo. En el caso de ensayos multicéntricos se requiere que uno de los CEIC implicado actúe como comité de referencia y el procedimiento es más complejo. Existe la obligación legal de informar anualmente de la marcha del ensayo, comunicar su finalización y enviar una copia de su informe final. También existe la obligación de recoger y comunicar de forma urgente las reacciones adversas graves e inesperadas que aparezcan durante el ensayo. Los ensayos clínicos deben realizarse respetando los principios de buena práctica clínica, la declaración de Helsinki y la confidencialidad de los datos de los participantes (Ley orgánica 15/1999, de protección de datos carácter personal).

Todos los aspectos legales pueden consultarse en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (www.agemed.es, apartado de ensayos clínicos). Los requisitos legales que debe reunir el protocolo presentado para una solicitud de ensayo clínico se describen en la tabla 2.

Tabla 2. Principales elementos legales de un protocolo de ensayo clínico

Legales (apartados del formato)
1. Resumen.
2. Índice.
3. Información general.
4. Justificación y objetivos.
5. Tipo de ensayo clínico y diseño del mismo.
6. Selección de los sujetos.
7. Descripción del tratamiento.
8. Desarrollo del ensayo y evaluación de la respuesta.
9. Acontecimientos adversos.
10. Aspectos éticos.
11. Consideraciones prácticas.
12. Análisis estadístico.
Anexos:
a) Protocolo del ensayo.
b) Manual del investigador.
c) Hoja de información para los sujetos del ensayo.
d) Expediente del medicamento en investigación, cuando proceda.

4.2. Requerimientos metodológicos.

Además de los requerimientos legales, existen determinados principios básicos metodológicos que deben tenerse en cuenta cuando se plantea la posibilidad de iniciar un ensayo clínico y que se describen a continuación.

1. Definición de objetivos (principal y secundarios).

Es el planteamiento del objetivo u objetivos del estudio, es decir qué pregunta se desea contestar. La pregunta debe estar bien formulada de forma que el ensayo clínico pueda responderla. Debe tenerse en cuenta que la pregunta, y por tanto los objetivos, determinarán los pacientes que participarán, el diseño del estudio y las variables clínicas que deberán medirse. Los objetivos suelen clasificarse en principales y secundarios y es deseable que el objetivo principal sea único, mientras que el número de los secundarios sea razonable a fin de que puedan ser contestadas por el ensayo clínico propuesto.

El ensayo puede pretender encontrar diferencias entre los tratamientos a estudiar para decidir si uno de ellos es mejor o ambos son similares en eficacia (estudios de superioridad), pero también con frecuencia lo que se pretende con los nuevos medicamentos es demostrar que son iguales o al menos no inferiores en eficacia. Se busca entonces demostrar que el nuevo fármaco presenta una eficacia terapéutica similar a la del control estándar conocido (estudios de equivalencia) o que no es inferior en eficacia (estudios de no inferioridad). En ambos casos el objetivo debe definirse a priori y debe ajustarse la estadística y el tamaño de la muestra al mismo ¹⁻³.

2. Criterios de inclusión y exclusión

Tras definir los objetivos debe establecerse claramente la muestra de pacientes que será motivo del estudio. Para ello se definirán las características que deben tener para participar (criterios de inclusión) y de aquellas que no deben presentar (criterios de exclusión). Si los criterios de inclusión son muy estrictos, la población será más homogénea y podrán observarse con más facilidad diferencias entre tratamientos debido a que la variabilidad será potencialmente menor. Como aspecto negativo las conclusiones del ensayo clínico serán aplicables a una población menor (se reduce su validez externa). En el caso de establecer unos criterios de inclusión amplios se observa lo contrario: dificultad para encontrar diferencias entre los tratamientos por la heterogeneidad de la muestra, así como aplicabilidad a una población de referencia más amplia. Los criterios de exclusión también influyen en la homogeneidad de la muestra y en su potencial generalización a la población de referencia. Permiten evitar la participación de sujetos que podrían ser perjudicados por los tratamientos del estudio, como todos aquellos con insuficiencias fisiológicas, alergias a medicamentos, mujeres embarazadas, pacientes en edades extremas, polimedicados o con pluripatologías. La concesión del consentimiento informado debe ser siempre incluida en los criterios de inclusión ¹⁻³.

3. Definición de variables principal y secundaria

La definición de la variable principal y las secundarias es una de las etapas cruciales. Es deseable que la variable principal (*end-point; outcome*) sea única y se corresponda al objetivo principal del estudio, pues a partir de ella se establecerá el tamaño de la muestra. De forma análoga las variables secundarias serán todas las necesarias para evaluar los objetivos secundarios. Si bien importa saber cuál es la razón de realizar el estudio, no lo es menos conocer cómo se valorarán los resultados. En otras palabras, qué parámetros

permitirán conocer la influencia de los tratamientos sobre la enfermedad o síntoma a estudiar. Por ejemplo, si se desea analizar el efecto de un fármaco sobre el síndrome de abstinencia, la variable principal de valoración puede ser la reducción de la puntuación de intensidad de la abstinencia¹⁻³.

4. Definición de los tratamientos o intervenciones del grupo experimental y grupo de comparación, así como el tratamiento de rescate.

Deberá escogerse el grupo control más adecuado. El uso de placebo puede suponer considerables dudas metodológicas y sobre todo éticas, cuando existen tratamientos eficaces para la enfermedad en estudio. Es importante que siempre que sea posible se establezca un tratamiento de rescate, que debe ser empleado cuando los fármacos del estudio no sean eficaces. También deberán determinarse los tratamientos concomitantes permitidos y prohibidos. En todo ensayo clínico debe evaluarse el cumplimiento de los pacientes, evaluándolo mediante preguntas, recuentos o realizando controles urinarios o sanguíneos. En un ensayo clínico que no tenga en cuenta el cumplimiento se puede estar sobrevalorando la eficacia y la dosis del fármaco/s en estudio^{1-3,10}.

5. Proceso de aleatorización.

El proceso de aleatorización es necesario en todos los estudios comparativos si se desea evitar los sesgos de selección. La asignación debe realizarse una vez se comprueba que el paciente cumple los criterios de inclusión, incumple los de exclusión y *otorga el consentimiento para participar*. En la mayoría de los estudios basta una asignación aleatoria simple para asegurar una distribución uniforme de los pacientes en los grupos de tratamiento. Sin embargo, puede no ser así, especialmente en estudios con grupos reducidos. Cuando se desea que la distribución tenga en cuenta una determinada característica o variable predictiva, debe realizarse una aleatorización estratificada o por bloques¹⁻⁵.

6. Enmascaramiento.

No todos los ensayos clínicos necesitan enmascaramiento y, por ejemplo, numerosos ensayos clínicos en fase I no lo precisan. Cuando las expectativas del paciente sobre el tratamiento que recibe pueden influir notablemente en su respuesta, se justificaría los estudios de ciego simple, en los que el paciente desconoce el tratamiento asignado. Además con frecuencia el investigador puede afectar consciente o inconscientemente los resultados de la evaluación, lo que aconseja en muchos casos la realización de estudios a doble ciego, a triple ciego o con evaluador ciego. Estas precauciones son especialmente recomendables cuando la variable de evaluación es blanda (impresión global, escala de mejoría) y menos cuando es dura (mortalidad). El diseño a doble ciego puede complicarse cuando los tratamientos se administran por vías diferentes o las posologías son distintas. Ello obliga al doble enmascaramiento (double dummy) que obliga a utilizar dosis de placebo para igualar los intervalos de administración o de placebos en diferentes formas farmacéuticas cuando se dé la primera situación citada^{1-3,7}.

7. Cálculo del tamaño de la muestra.

El cálculo del tamaño de la muestra es uno de los elementos más relevantes. Para calcularlo deben tenerse en cuenta varios factores como la diferencia entre los tratamientos que se considera clínicamente relevante, la homogeneidad de la muestra de pacientes y los errores alfa (tipo I) y beta (tipo II) que se consideran aceptables. Si la diferencia que se acepta como clínicamente relevante es grande, el número de pacientes que se precisarán

para demostrarla será pequeño. Respecto a la homogeneidad de los grupos, ya se ha comentado que cuanto más lo sean, mayor posibilidad de observar diferencias y, por tanto, se precisarán menos pacientes. Los errores alfa y beta aportan las consideraciones estadísticas necesarias para calcular matemáticamente el número de pacientes adecuado. Ambos tienen en consideración la llamada hipótesis nula, es decir, la falta de diferencias reales entre los tratamientos de comparación. El error alfa es la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando ésta es realmente cierta, es decir, en encontrar diferencias entre los dos grupos cuando no existen. Se acepta habitualmente un error del 5% (alfa = 0.05). El error beta es la probabilidad de aceptar la hipótesis nula cuando ésta es realmente falsa, es decir, en no encontrar diferencias cuando éstas realmente existen. Se denomina potencia estadística (o poder estadístico) a la probabilidad de detectar una diferencia estadística entre los grupos evaluados cuando realmente existe. Se expresa como la recíproca del error beta (1-beta) y generalmente se acepta un valor igual o superior a 0,8 (80%). Cuando se emplean variables continuas se precisa además de una estimación de la desviación estándar de la media. Una vez calculado el tamaño de la muestra debe realizarse una estimación del porcentaje de pérdida de individuos o pacientes, y ajustar el número final en consonancia^{1-3,11-13}.

8. *Análisis estadístico.*

Es deseable que al preparar el protocolo de ensayo clínico, el investigador tenga claro qué pruebas estadísticas va a utilizar para determinar la significación de los resultados obtenidos. Cada estudio es único y por ello requiere de análisis específicos que, en ocasiones, pueden ser complejos (análisis multivariante), pero las pruebas estadísticas deben de ser escogidas con antelación para evitar la tortura de los datos, es decir, someter a éstos a múltiples pruebas estadísticas a la búsqueda de algún valor de $p < 0,05$. Además, nunca debe olvidarse que el cálculo del tamaño de la muestra (y con ello la potencia estadística del estudio) se refiere a la variable principal. Por ello, la presencia de diferencias significativas en las variables secundarias precisa del cálculo del error beta para establecer su potencia, ya que no debe asumirse que es la misma que se determinó para la variable principal. También es deseable que los investigadores tengan en cuenta en su evaluación estadística el número de pacientes perdidos en el seguimiento por las razones que sean, así como aquellos que no han tenido un cumplimiento terapéutico aceptable. Para unos y otros se suele utilizar el análisis por intención de tratar, por el que se realiza el análisis de los resultados de todos los pacientes incluidos en el estudio, y se mantiene intacta la asignación aleatoria a fin de evitar el sesgo que se produce al excluir del análisis a todos aquellos pacientes con un seguimiento incompleto^{1-3,11}.

5. Seguimiento y finalización del ensayo clínico.

Una vez iniciado el ensayo clínico deberemos tener en cuenta:

1. *Seguimiento del ensayo clínico.*

El seguimiento de los pacientes durante el ensayo tiene dos aspectos fundamentales^{1-3,11}:

- 1.1. La determinación de las pérdidas de seguimiento, que incluye el número de abandonos (por decisión del propio paciente u otros motivos) y las retiradas (por decisión del investigador). Debe asegurarse un seguimiento completo y sobre todo intentar averiguar los motivos de los abandonos o de las faltas de seguimiento

(el sujeto no acude a los controles). Unas pérdidas de más del 20% aconsejan precaución al interpretar los resultados.

- 1.2. La estimación del cumplimiento, conocer la medicación concomitante y los acontecimientos adversos.

Todos los detalles del ensayo se deben recoger en la historia clínica del paciente y en el *cuaderno de recogida de datos* del ensayo.

2. *Resultados del ensayo e informe final.*

Tras el análisis se procede a la redacción del informe final del ensayo clínico. Existe la obligación legal y moral de dar a conocer los resultados de los ensayos clínicos. En el pasado muchos ensayos con resultados negativos no se publicaban. Para evitar esta práctica es obligatorio que los ensayos clínicos se registren (por ejemplo en www.clinicaltrials.gov; www.controlled-trials.com/isrctn/) y se den a conocer sus resultados, ya sea en revistas o en páginas web (*clinical trials repositories*). En muchas revistas médicas para publicar un ensayo clínico se requiere su presentación siguiendo el denominado consenso CONSORT (www.consort-statement.org; figura 1). Por último quedan las repercusiones que los resultados pueden tener en la práctica médica y como pueden modificarla³.

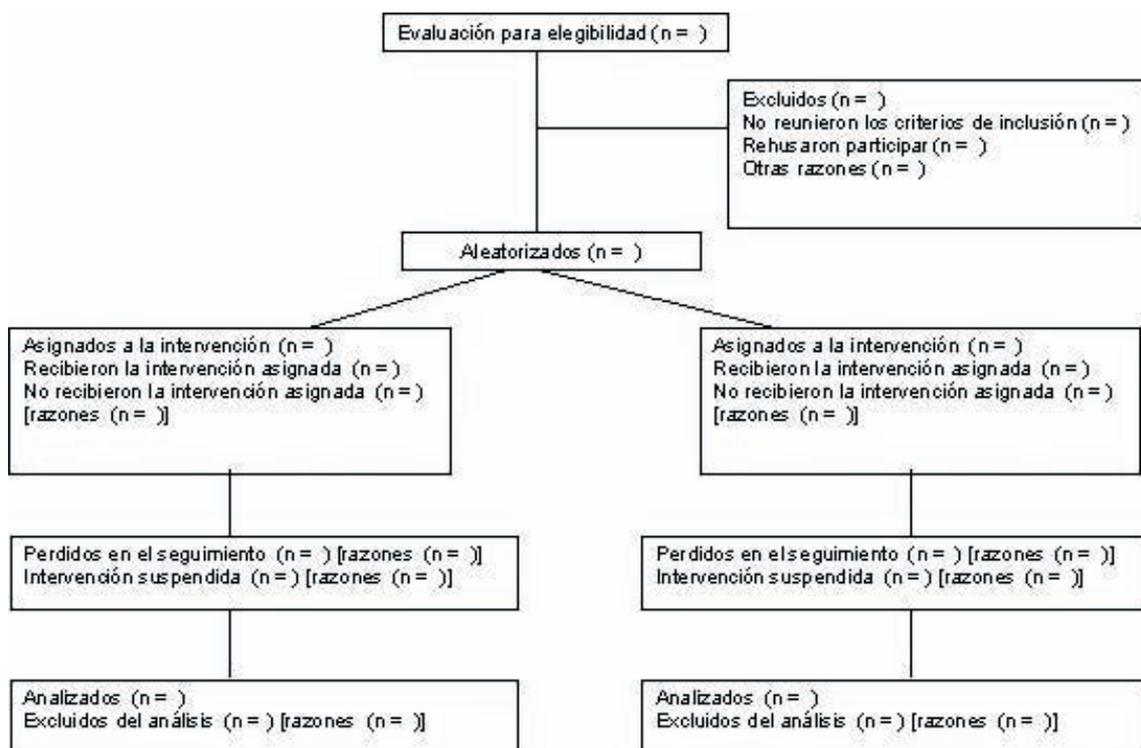


Figura 1. Consenso CONSORT

6. Limitaciones de los ensayos clínicos.

A pesar de ser el paradigma del método científico en la investigación de medicamentos, el ensayo clínico no está desprovisto de limitaciones. Algunas de ellas se derivan de la complejidad de su diseño o ejecución, de su coste y de la necesidad de cumplir con los mencionados requisitos legales obligatorios. También se ha criticado que muchos de ellos tienen muestras pequeñas y que el seguimiento temporal es reducido. El ensayo clínico no permite estimar la incidencia de reacciones adversas poco frecuentes (menos del 1/1.000 – 1/10.000).

La validez interna de los ensayos clínicos es función de la metodología empleada. En las secciones anteriores se han enumerado aquellos factores que pueden impedir que un estudio clínico sea válido, entre ellos destacan la selección inadecuada de los pacientes, la elección de un tratamiento de comparación poco adecuado, un número insuficiente de pacientes, los métodos de aleatorización incorrectos, la utilización de variables de evaluación imprecisas, inadecuadas o poco fiables y un deficiente análisis estadístico. Muchas de ellas pueden evitarse con un protocolo rigurosamente preparado y que sea sometido a la evaluación externa por un CEIC adecuado. Como ocurre en cualquier área de la investigación, es mucho mejor pasar mucho tiempo preparando un protocolo que intentando encontrar sentido a datos que no lo poseen.

La validez externa de los ensayos clínicos se refiere al valor que tienen sus datos para ser extrapolados a la práctica clínica. Algunos autores han criticado los ensayos clínicos aleatorizados por abordar un problema determinado de forma reduccionista, es decir, seleccionando mucho la población y estableciendo unas características de tratamiento que se alejan mucho de las habituales: los participantes son relativamente sanos aparte de la enfermedad motivo de estudio, se restringe al máximo la administración de otros medicamentos, los tratamientos suelen ser cortos, se obvia con frecuencia el problema del bajo cumplimiento y se excluye en general a niños, mujeres y ancianos. Una solución a estas limitaciones sería un abordaje más pragmático que explicativo¹⁻³.

7. Aspectos bioéticos.

La bioética es la parte de la ética que trata de la moral y las obligaciones de los hombres en el campo de la medicina, la investigación clínica y la investigación médico-biológica. Aunque algunos de los aspectos de la bioética se tratan en otro capítulo cabe recordar que el primer documento que enunció medidas y criterios para proteger los participantes en investigación clínica fue la Declaración de Nüremberg (1947), seguida de la Declaración de Helsinki (1964) realizada por la Asamblea Médica Mundial y modificada posteriormente por la misma organización hasta su versión actual (Edimburgo, 2000)¹⁻³.

Las primeras consideraciones bioéticas que atañen a un protocolo de ensayo clínico hacen referencia a que exista una duda razonable de la eficacia y la seguridad de los tratamientos a estudiar. Si es comúnmente aceptado que un tratamiento es superior (en cuanto a eficacia o seguridad) al otro, no sería ético iniciarlo por cuanto los pacientes de un grupo se verían expuestos a un tratamiento que se conoce *a priori* como menos eficaz y por ello se rompe el llamado equilibrio clínico (*clinical equipoise*). Este es uno de los argumentos en contra de muchos estudios con placebo como tratamiento de comparación. La segunda consideración hace referencia al diseño del estudio, pues numerosos autores aceptan el principio de que un estudio incorrectamente diseñado no es ético, ya que los pacientes estarán expuestos a los riesgos y los inconvenientes de los tratamientos y finalmente no se podrán extraer conclusiones por la pobreza de su diseño.

En el campo de los ensayos clínicos los cuatro principios de la bioética son aplicables. La autonomía incluye el respeto por las opiniones de las personas y la obligación de obtener su consentimiento informado previamente a la inclusión en un estudio. También requiere proteger a los que no puedan consentir de forma autónoma por razones de edad, estado mental o físico. La justicia nos obliga a no hacer una selección discriminatoria de la muestra e intentar que los participantes sean representativos para poder extrapolar adecuadamente los resultados. Habrá que establecer indemnizaciones por los daños

derivados de la investigación. Paradójicamente, la protección de mujeres y niños ha hecho que se realizaran pocos ensayos en estas poblaciones, hecho que puede considerarse también injusto. El principio de beneficencia nos obliga a intentar maximizar los beneficios previsibles y minimizar los posibles riesgos o incomodidades e intentar prevenir los daños. Se requiere para ello una buena fundamentación científica antes de iniciar la nueva investigación (estudios previos en animales o humanos). El principio de no maleficencia nos dice que no se debe hacer daño o mal a las personas, ni aún cuando nos lo soliciten. Como se ha comentado, incluir a personas en una investigación científica que no va a tener validez científica puede considerarse maleficente¹⁻³.

8. Buena práctica clínica.

Los resultados insatisfactorios de la inspección de algunos ensayos clínicos, especialmente en aspectos de consentimiento informado, inexactitud, fraude y falsificación llevaron a las autoridades sanitarias de los distintos países a intentar reglamentar los procedimientos de realización de los ensayos clínicos para asegurar los requisitos de eficacia y seguridad de los medicamentos. Para ello se introducen las denominadas normas de Buena Práctica Clínica (BPC, Good Clinical Practice o GCP). Con este nombre se conoce al conjunto de documentos que aseguran que los ensayos clínicos son realizados siguiendo unos procedimientos estándar que aseguran su validez y fiabilidad científica. En la legislación europea se definen las normas de BCP como 'el conjunto de requisitos de reconocida calidad científica y ética que deben seguirse para diseñar, realizar, registrar y comunicar los ensayos clínicos (Directivas 2001/20/CE y 2005/28/CE). El cumplimiento de la buena práctica clínica asegura que los derechos, la seguridad y el bienestar de los participantes en el estudio están protegidos, de acuerdo con la Declaración de Helsinki, así como que los resultados de los estudios son fiables. Un instrumento para intentar normalizar los resultados de una investigación son los procedimientos normalizados de trabajo (PNT). Los PNT son instrucciones escritas detalladas para conseguir la uniformidad en la realización de una función específica. Su seguimiento exacto debería permitir que cualquiera que lo ejecute obtenga el mismo resultado. La legislación obliga a que los ensayos clínicos con medicamentos se hagan siguiendo las normas de buena práctica clínica y que existan PNT para algunos aspectos específicos del ensayo¹⁻³.

9. Evaluación crítica de un ensayo clínico.

Al plantearse llevar a cabo un ensayo clínico o para revisar uno ya realizado por otros autores, es útil emplear una lista de verificación como guía para descubrir errores importantes¹⁴. El grupo CASP (Critical Appraisal Skills Programme) ha diseñado un formato de lista de verificación para hacer una lectura crítica de la literatura científica¹⁵. Existe también un grupo CASPs español (página web: www.redcaspe.org). Estos grupos proponen unas preguntas fundamentales para responder cuando se hace una lectura crítica de la literatura (tabla 3): (1) ¿son válidos los resultados del ensayo?, (2) ¿cuáles son los resultados? y (3) ¿pueden ayudarnos estos resultados?.

Tabla 3. Preguntas propuestas por el grupo CASP (Critical Appraisal Skills Programme) para la lectura crítica de un ensayo clínico (19)

<p>A) ¿Son válidos los resultados del ensayo?</p> <p><u>Preguntas de eliminación</u></p> <p>1. ¿Se orienta el ensayo sobre una pregunta claramente definida?</p> <p><i>Una pregunta debe ser definida en términos de:</i></p> <ul style="list-style-type: none">- La población de estudio- La intervención realizada- Los resultados "(outcomes)" considerados <p>2. ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?</p> <p>- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de alatorización?</p> <p>3. ¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?</p> <p>- ¿El seguimiento fue completo?</p> <p>- ¿Se analizaron los pacientes en el grupo al que fueron aleatoriamente asignados?</p> <p>¿Vale la pena continuar?</p> <p><u>Preguntas de detalle</u></p> <p>4. ¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?</p> <ul style="list-style-type: none">- Los pacientes- Los clínicos- El personal del estudio <p>5. ¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?</p> <p>- En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc.</p> <p>6. Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?</p> <p>B) ¿Cuáles son los resultados?</p> <p>7. ¿Cuán grande fue el efecto del tratamiento?</p> <ul style="list-style-type: none">- ¿Qué efectos se midieron?- ¿Qué estimadores se usaron? <p>8. ¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?</p> <p>- ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?</p> <p>C) ¿Pueden ayudarnos estos resultados?</p> <p>9. ¿Se pueden aplicar los resultados en tu medio o población local?</p> <p>- ¿Crees que los pacientes incluidos en el ensayo son suficientemente parecidos a tus pacientes?</p> <p>10. ¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?</p> <p>- En caso negativo ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?</p> <p>11. ¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?</p> <p>- Es improbable que pueda deducirse del ensayo pero ¿qué piensas tu al respecto?</p>
--

Se ha escogido como ejemplo de un ensayo clínico en el campo de las adicciones un estudio multicéntrico realizado en España por varios grupos de investigadores¹⁶.

Un resumen de las principales características del ensayo clínico se encuentra en la tabla 4.

Tabla 4. Resumen de las principales características del ensayo clínico propuesto para su evaluación 16.

Pregunta	¿La naltrexona es eficaz y segura en pacientes alcohólicos con patrón de consumo mediterráneo?
Objetivos: - Principal - Secundarios	Evaluar la eficacia de la naltrexona en el consumo de alcohol Evaluar la retención en el tratamiento Evaluar el cumplimiento de la medicación Evaluar la seguridad y tolerabilidad de la naltrexona
Diseño	Ensayo clínico aleatorizado, controlado y a doble ciego. Duración 12 semanas Estudio multicéntrico realizado en centros españoles
Sujetos - Criterios de inclusión - Criterios de exclusión	Dependencia de alcohol (criterios DSM-IV) Hombres y mujeres de edades comprendidas entre 18-60 años Ambulatorios Último consumo de alcohol en el periodo comprendido entre menos de 5 días y más de 30 días Otros trastornos por abuso y/o dependencia de sustancias (excepto nicotina) Trastornos psiquiátricos graves Enfermedad orgánica grave Transaminasas elevadas (AST o ALT > 150 µ/l) Embarazo o lactancia en mujeres.
Variables - Principal - Secundarias	Recaída: definida como el consumo de más de 5 bebidas de alcohol en un día (4 bebidas en caso de mujeres) o beber más de 5 días en una semana Número de días transcurridos hasta el primer consumo de alcohol Porcentaje de días abstinentes Número total de días de consumo Número total de consumos Número de bebidas por día de consumo Craving de consumo de alcohol Retención en tratamiento Cumplimiento de la medicación Seguridad y tolerabilidad (acontecimientos adversos clínicos y analíticos)
Tratamientos - Grupo experimental - Grupo control - Medicación concomitante - Otros tratamientos	Naltrexona cápsulas orales 50 mg/día durante 12 semanas Placebo (idéntico) durante 12 semanas Prohibidos todos los psicofármacos incluyendo disulfiram, cianamida o acamprosato Se permite el uso de zolpidem (10 mg/día) y paroxetina/fluoxetina (20-40 mg/día) Terapia de grupo para prevención de recaídas (1 sesión semanal)
Aleatorización	No consta el procedimiento de aleatorización
Tamaño de la muestra	202 sujetos. No se especifica como se calculó
Análisis estadístico	Consta (ver detalles en el artículo). Intención de tratamiento
Seguimiento	Análisis de las pérdidas de seguimiento (consta, ver figura 1 del artículo)
Finalización	Ver artículo

10. Referencias.

1. Baños JE y Farré M. Editores. Principios de Farmacología Clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002. p. 193-216.
2. Baños JE, Brotons C, Farré M. Glosario de investigación clínica y epidemiológica. Monografías del Dr. Esteve 23. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve; 1998 (www.esteve.org).
3. Laporte JR. Principios básicos de investigación clínica. 2ª ed. Barcelona: AstraZeneca, 2001 (www.icf.uab.es).
4. Schulz KF, Grimes DA. Allocation concealment in randomised trials: defending against deciphering. *Lancet* 2002;359:614-8.
5. Schulz KF, Grimes DA. Generation of allocation sequences in randomised trials: chance, not choice. *Lancet* 2002;359:515-9.
6. Jadad A. Randomised controlled trials. London: BMJ Books; 1998.
7. Schulz KF, Grimes DA. Blinding in randomised trials: hiding who got what. *Lancet* 2002;359:696-700.
8. Baños JE y Farré M. Editores. Principios de Farmacología Clínica. Bases científicas de la utilización de medicamentos. Barcelona: Masson; 2002. p. 179-192.
9. Grimes DA, Schulz KF. An overview of clinical research: the lay of the land. *Lancet* 2002;359:57-61.
10. Ferreres J, Baños JE, Farré M. Efecto nocebo: la otra cara del placebo: *Med Clin (Barc)* 2004;122:511-16.
11. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. *Lancet* 2002;359:781-5.
12. Stolley PD. Sample size calculations for clinical pharmacology studies. *Clin Pharmacol Ther* 1986;39:489-490.
13. Carné X, Moreno V, Porta M, Velilla E. El cálculo del número de pacientes necesarios en la planificación de un estudio clínico. *Med Clin (Barc)* 1989;92:72-77.
14. Farré M, Abanades S, Alvarez Y. Guía para la evaluación crítica de los ensayos clínicos con medicamentos. *Rev And Pat Digest* 2003;26:232-8.
15. Guyatt G, Rennie D, editors. User's guides to the Medical literature. A Manual for Evidence-based Clinical Practice. Chicago: American Medical Association Press; 2002.
16. Guardia J, Caso C, Arias F, Gual A, Sanahuja J, Ramirez M, Mengual I, Gonzalvo B, Segura L, Trujols J, Casas M. A double-blind, placebo-controlled study of naltrexone in the treatment of alcohol-dependence disorder: results from a multicenter clinical trial. *Alcohol Clin Exp Res.* 2002;26:1381-7.

CAPÍTULO 6.

ESTUDIOS ANALÍTICOS EN DROGODEPENDENCIAS: ESTUDIOS DE COHORTES Y ESTUDIOS DE CASOS Y CONTROLES. EJEMPLOS PRÁCTICOS.

A Domingo-Salvany.¹, Gregorio Barrio Anta G.², María Teresa Brugal Puig.³

1. Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM-IMAS). Barcelona. España.
2. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid. España.
3. Agència de Salut Pública de Barcelona.

1. Estudios de cohorte.

Los estudios de cohorte constituyen el diseño más potente para hacer inferencias causales dentro de los estudios epidemiológicos observacionales. Se conocen también como estudios longitudinales. Los objetivos de estos estudios pueden ser:

- estimar la frecuencia con que ocurren ciertos eventos (enfermedades, accidentes, muertes, conductas, etc.) en un grupo de participantes inicialmente libres de ellos, tras seguirlos durante un tiempo; es decir, estimar su incidencia.
- describir la evolución de una enfermedad o proceso, bien sea de forma natural o tras iniciar alguna intervención.
- relacionar la ocurrencia de un evento con la presencia o ausencia en los participantes seguidos de una o varias características fijadas previamente. A estas características las denominamos exposición o factor de riesgo/ prevención. Los estudios de cohorte permiten valorar si esas características influyen en el riesgo de desarrollar el evento que, en algunos casos, como el que se toma de ejemplo [Brugal2005], será la muerte

Artículo que se toma como eje conductor.

Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, García de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programs on mortality due to overdose and AIDS in a cohort of heroin users in Spain. Addiction 2005; 100:981-989.

Se trata de un estudio de mortalidad de los individuos que iniciaron tratamiento para el consumo de heroína en los centros públicos de Barcelona-ciudad entre 1992 y 1997. La mortalidad se estudió hasta diciembre de 1999. El objetivo del estudio era analizar la relación entre los tratamientos de mantenimiento con metadona y la mortalidad por sobredosis y VIH/SIDA en consumidores de heroína residentes en Barcelona.

Diseño.

A continuación se describen las características principales del diseño de los estudios de cohortes, con ayuda del ejemplo, como se ha comentado en la introducción.

- Los estudios de cohorte son longitudinales, esto es, conllevan el seguimiento de los participantes durante un cierto tiempo, en el cual pueden desarrollarse los eventos de interés. En el caso del ejemplo, el evento estudiado fue la muerte por cualquier causa (estudiada como esperanza de vida) y por dos causas concretas, cada una por separado (sobredosis y SIDA).
- En estos estudios, cuando el objetivo es investigar relaciones causales, los participantes deben ser caracterizados al inicio del seguimiento respecto a la presencia de la/s característica/s de exposición cuya influencia sobre el evento se pretende estudiar. En el estudio-guía las características de exposición fueron: género, situación laboral, área de residencia, estancia en prisión alguna vez, años de uso de heroína, antecedentes de inyección de drogas y tener serología positiva para el VIH.
- La duración del seguimiento debe ser suficiente para que la influencia de los factores de riesgo pueda provocar la aparición de eventos de interés en un número suficiente de participantes y puedan observarse las asociaciones con una probabilidad de error aceptable (potencia estadística), o lo que es lo mismo, con unos intervalos de confianza no demasiado amplios.

Según el punto de mira del investigador con respecto al inicio del período de seguimiento, los estudios de cohortes se clasifican en:

- *Cohortes concurrentes*: El estudio se inicia con la selección de los participantes, en cuyo momento empieza el periodo de seguimiento, que transcurre mientras se recogen los datos sobre los eventos de interés. Finaliza con la ocurrencia de los eventos de interés o el fin del estudio.
- *Cohortes no concurrentes o históricas*: El "período de seguimiento" transcurre en el pasado, y los eventos de interés ya se han producido cuando se inicia el estudio. El período de seguimiento se inicia con la delimitación de la cohorte o los grupos de expuestos y no expuestos en un momento del pasado con ayuda de bases de datos o archivos que contienen información sobre los participantes. Debe reconstruirse la experiencia de la cohorte en el tiempo, hasta la fecha de inicio del estudio, evaluando si en ese tiempo los participantes han desarrollado el evento o eventos de interés.
- *Cohortes histórico-concurrentes*: Como su nombre indica, son una mezcla de las dos anteriores. Suelen iniciarse con una cohorte histórica definida por una exposición o característica en el pasado, aumentando el tiempo de seguimiento con una ampliación del mismo a partir del inicio del estudio, de forma concurrente. Este es el caso de la cohorte del estudio de referencia, en la que se incluyeron sujetos que habían sido admitidos a tratamiento en los Centros de Atención y Seguimiento (CAS) de Barcelona tanto antes del momento del inicio del estudio (entre 1992 y el inicio del estudio, en 1995), como después (hasta finales de 1997). Así se consiguió aumentar el denominador (población de referencia), medido en personas-año (número de sujetos por los años de seguimiento de cada uno), con lo que aumentó la probabilidad de que ocurrieran los eventos de interés.

Selección de la cohorte.

Al seleccionar a los participantes en la cohorte se pretende conseguir un grupo de sujetos, libres de los eventos de interés y susceptibles de desarrollarlos, en los que se pueda medir o determinar la presencia o ausencia de los factores de riesgo estudiados. La decisión de qué individuos reclutar depende de los objetivos del estudio y de la oportunidad de disponer de los sujetos adecuados.

Los sujetos del estudio de referencia participaron por ser consumidores de opioides. Estos individuos están sometidos a riesgos especiales. Otras cohortes con *riesgos especiales* podrían ser personas con riesgos laborales, que viven cerca de fuentes de exposición, o están sometidas a ciertos tratamientos.

Un tipo distinto de cohortes son las de *especial factibilidad*: identificadas geográficamente, de estudiantes², de profesionales (médicos ingleses y tabaco)³, grupos con registros de salud fácilmente accesibles, grupos de voluntarios, combinación de registros, etc.

Otra característica de la selección de la cohorte se basa en el ritmo de entrada de los participantes en la misma. Pueden entrar todos al mismo tiempo (cohorte fija) o incorporarse a medida que cumplan los criterios de inclusión o definición (cohorte dinámica). En el estudio-guía los individuos iban incorporándose en la cohorte a medida que iniciaban algún tratamiento para su consumo de opioides en los centros de referencia. Se trata, pues, de una cohorte dinámica. Los otros estudios citados^{2,3} eran cohortes fijas.

Examen basal.

El examen basal, al inicio del estudio, sirve para: 1) descartar que ya se haya producido la enfermedad y valorar la susceptibilidad del participante a desarrollarla; 2) clasificar a los participantes como expuestos o no expuestos a los factores de riesgo estudiados; y 3) obtener datos de identificación y contacto que faciliten su seguimiento (es interesante incluir datos de familiares y/o amigos) y permitan su localización en los registros pertinentes (mortalidad, morbilidad, legales, etc.). Así mismo, en este examen basal se informará al participante de los objetivos del estudio, las visitas de seguimiento necesarias, la información que debe aportar, etc., y se le solicitará la firma del Consentimiento Informado. Este debe ser claro y exhaustivo, pues debe permitir a los investigadores solicitar información sobre él, durante el tiempo de seguimiento, en otros registros especificados.

En el caso de las cohortes históricas, aunque no se haga físicamente un examen basal, ha de hacerse un análisis inicial de las bases de datos o archivos históricos con parecidos objetivos (comprobar que el sujeto está libre del evento o eventos de interés, clasificarlo en expuesto o no expuesto, recoger información sobre otras variables, y obtener datos de identificación que permita cruzar la información de las bases de datos iniciales utilizadas para constituir la cohorte con otras bases con información de interés sobre el sujeto).

Exposición.

Para hacer las inferencias adecuadas es fundamental que la clasificación de los participantes según la exposición o exposiciones de interés sea correcta. Son estas exposiciones las que, según los resultados, serán consideradas como factores de riesgo o de protección del proceso estudiado.

Estas exposiciones o factores pueden ser características propias del sujeto invariables en el tiempo (sexo, factores genéticos, etc.), características propias del individuo o del entorno que cambian con el tiempo (edad, consumo de sustancias, tratamiento con metadona, etc.), y también factores ambientales.

A lo largo del seguimiento, las variables que cambian en el tiempo pueden cambiar una sola vez (enfermedad crónica, infección por VIH) o más de una vez (consumo de tabaco, empleo). Es importante decidir si se van a considerar los cambios a lo largo del estudio o si sólo se va a tener en cuenta el estatus en el momento del examen basal.

Los factores de exposición pueden expresarse de forma cuantitativa (número de cigarrillos, gramos de alcohol diarios) o categórica. Si lo exige el análisis que se quiere realizar, las medidas cuantitativas se pueden categorizar (fumador /no fumador). Si en vez de clasificar la exposición dicotómicamente (sí/no), se clasifica en distintos niveles, habrá varios grupos de expuestos (no bebedor /bebedor ocasional /bebedor de riesgo).

En el estudio-guía, las variables inyección de drogas y años de consumo fueron categorizadas en 3 estratos. Una de ellas, los antecedentes de inyección de drogas, se consideró como variable fija, según su valor en el momento de la entrada en el estudio: nunca inyector, inyector alguna vez pero no actualmente e inyector actualmente. La otra, años de consumo de heroína, se categorizó también en 3 estratos, pero se consideró cambiante en el tiempo; así, en cada período de observación cada individuo se clasificó en un estrato según el tiempo transcurrido desde el inicio de consumo de heroína (menos de 5 años, 5-10 años, o más de 10), de forma que en las sucesivas observaciones el valor de la variable podía ser diferente (p.e.: al cumplir 5 o 10 años de consumo).

Para obtener la información y clasificar al participante según la exposición, en las cohortes concurrentes suelen utilizarse entrevistas personales o cuestionarios autoadministrados, y a veces exámenes físicos o pruebas complementarias (análisis de laboratorio, exámenes instrumentales). En las cohortes históricas, se usan casi exclusivamente registros o archivos históricos, porque generalmente no hay posibilidad de hacer indagaciones o pruebas adicionales.

Para averiguar el desenlace y recoger información de las variables que cambian con el tiempo se necesita hacer el seguimiento.

Seguimiento.

El periodo de seguimiento va desde el examen basal hasta el fin del estudio, siendo su objetivo principal el registro de los eventos de interés. Su duración (desde días hasta años) depende de la frecuencia de ocurrencia de estos eventos. Según la forma de recogida de la información de los eventos de interés, el seguimiento puede ser activo o pasivo.

- El seguimiento activo implica contacto repetido con los participantes, bien mediante visitas sucesivas, o por vía postal o telefónica. Para que el seguimiento sea efectivo y a coste razonable, a veces se combinan diversos tipos de contacto.
- El seguimiento pasivo busca la constatación de la ocurrencia de los eventos de interés en registros rutinarios (de morbilidad o mortalidad). Este fue el procedimiento seguido en el estudio-guía para registrar la mortalidad de los participantes. Para hacerlo es importante que haya identificadores inequívocos para enlazar los distintos registros, y cumplir las normas de protección de la confidencialidad.

Para la validez del estudio es imprescindible detectar y caracterizar correctamente los eventos, por lo que habrá que definir con precisión dichos eventos. A veces, como en el estudio-guía, se utilizan métodos cruzados para verificar la presencia del evento: la detección de las muertes se basó tanto en el examen del registro general de mortalidad como de algunos registros especiales (registros forenses, registro de sida).

Durante el seguimiento se puede recoger información sobre las variables que cambian en el tiempo, por ejemplo, en el estudio-guía, sobre los periodos en que el sujeto hacía tratamiento con metadona.

Uno de los problemas más importantes de los estudios de cohortes es la dificultad de seguimiento completo por pérdida de contacto con el participante por diversos motivos (datos de localización erróneos, cambio de residencia, etc.). Para hacerle frente es necesario, como se hizo en el estudio-guía, recurrir a información de otros registros como el padrón de población o los registros de mortalidad de la zona. Los individuos que mueren por causas distintas a las de interés, en el estudio-guía distintas de sobredosis o SIDA, se consideran pérdidas (censuras) en el momento de la defunción.

Al analizar los resultados hay que tener en cuenta las pérdidas de seguimiento, cuya influencia en la validez del estudio depende del motivo por el que se hayan producido. Por otra parte, a menudo es difícil precisar el momento exacto en que se ha producido la pérdida de seguimiento, por lo que hay que decidir en qué momento se considera un individuo como perdido para poder contar su contribución al agregado de personas-tiempo del denominador. Habitualmente se suele considerar el punto medio entre el último seguimiento en el que estaba vivo y el primer seguimiento en el que no se ha localizado.

Análisis de los estudios de cohortes.

Se basa en calcular la ocurrencia del evento de interés (incidencia), en función del nivel del factor de riesgo estudiado. Es decir, en comparar la incidencia entre las distintas categorías del factor riesgo. Así se pueden calcular como medidas de asociación, el riesgo relativo y el riesgo atribuible a la exposición.

Para poder analizar los datos de un estudio de cohortes hay que conocer de forma precisa para cada participante: a) el momento de inicio y fin del seguimiento, b) los factores de exposición, y c) la causa del fin del seguimiento: ocurrencia del evento (en el estudio-guía: muerte por sobredosis en el análisis para toda la cohorte y por SIDA en la submuestra de inyectores), pérdida por muerte o emigración, o fin del seguimiento sin aparición del evento.

Validez y sesgos.

Los estudios de cohortes, aún siendo robustos, pueden tener problemas de validez tanto interna como externa. La *validez externa* se refiere a cuán representativos son los resultados obtenidos para la población de referencia a la que se pretenden aplicar. Esto depende de cómo se ha seleccionado la muestra y de la proporción de no-respuestas entre los sujetos inicialmente seleccionados. Hay que tener en cuenta que independientemente del método de selección, siempre existirá un componente de voluntariedad en los individuos que aceptan participar. Aunque es difícil constituir cohortes representativas de la población general, dicha representatividad no es imprescindible para sacar inferencias adecuadas.

Como en todo estudio, es mucho más importante considerar los problemas de *validez interna*, es decir, cómo pueden afectar los eventuales sesgos a la representación de la realidad en la propia muestra del estudio. Los sesgos pueden provenir de:

- la selección de los participantes, ya que algunos individuos rehúsan participar, lo que puede estar relacionado con la probabilidad de exposición o de ocurrencia del evento de interés.
- las pérdidas de seguimiento, que siempre limitan la información disponible (pérdida de precisión), y pueden sesgar los resultados, porque exista una desigual probabilidad de ocurrencia del evento de interés entre los seguidos y los perdidos. Por ello, es muy importante reducir las pérdidas de seguimiento al máximo. Para valorar el grado de sesgo que introducen dichas pérdidas, se puede evaluar si las características basales de los perdidos difieren de las de los seguidos.
- sesgos de información, si la recogida de los datos sobre exposición u ocurrencia del evento no es igual en todos los participantes (esfuerzo diferente según el grupo de exposición, o por existir otras enfermedades o procesos). Para evitar en lo posible estos sesgos es muy útil elaborar un protocolo estandarizado que garantice igual seguimiento para ambos grupos y, a ser posible, con observadores ciegos a las hipótesis estudiadas y a la condición de exposición.
- los errores en la clasificación tanto de la exposición como de la ocurrencia del evento. Son los sesgos de clasificación que pueden minimizarse usando instrumentos validados.

Además, es importante considerar la posible existencia de variables de confusión que, como en todo estudio epidemiológico, pueden ocasionar una interpretación errónea de los resultados.

Ventajas e inconvenientes.

En un estudio de cohortes, la secuencia de análisis de los datos tiene la misma dirección que la de la cadena causal, ello permite establecer una relación temporal entre causa y efecto, aumentando la probabilidad de que la relación sea causal. Por otra parte, generalmente se puede estudiar más de un evento de interés, y varios factores de riesgo o exposiciones, siempre que la cohorte no haya sido seleccionada en función de alguna de las exposiciones de interés.

Sin embargo, el tiempo de seguimiento puede ser largo y puede requerirse un gran número de participantes, especialmente cuando la frecuencia del evento de interés es baja. Por todo ello el coste suele ser elevado.

2. Estudios de casos y controles.

Los estudios de casos y controles son estudios observacionales en los que se selecciona un grupo de individuos con una enfermedad, problema o condición concreta (casos), y otro grupo sin ella (controles), y ambos grupos se comparan con respecto a su nivel de exposición a un factor de riesgo dado. Por tanto, partiendo del efecto, la enfermedad, se investiga/n la/s posibles causa/s.

Los estudios de casos y controles no son necesariamente retrospectivos, como algunos han dado en llamarles. El estudio-guía es un buen ejemplo. Se trata de un original breve publicado en Gaceta Sanitaria sobre cáncer de pulmón y tabaco, un estudio de casos y controles, en Asturias⁴. En él se recaba información del pasado sobre la exposición, pero los individuos se reclutaron consecutivamente a partir del momento del inicio del estudio. No se trata, por tanto, de un estudio retrospectivo.

Artículo que se toma como eje conductor

M. Caicoya, JA Mirón. Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias. Un estudio de casos y controles. Gaceta Sanitaria 2003; 17(3): 226-30.

El objetivo del estudio era examinar la relación entre el tabaquismo y el cáncer de pulmón en Asturias.

Diseño.

Para que las inferencias de estos estudios sean válidas es muy importante definir la población base del estudio, que es aquella de la que se extraen los casos y los controles. No es necesario que sea la población general, depende de los factores de riesgo que se pretendan estudiar. De hecho, la población base pueden ser todos los sujetos con probabilidad de sufrir un problema en un período dado, una muestra o un estrato restringido de la población general (sexo, edad, etc.). Un caso paradigmático sería el estudio de los contraceptivos orales como factor de riesgo de cardiopatía isquémica. Como son casi exclusivamente las mujeres fértiles las que toman estos fármacos, la población de base serían las mujeres en edad fértil, no histerectomizadas.

Un aspecto importante a considerar, del que depende la factibilidad del estudio, es si esta población base será hospitalaria o general. En el estudio-guía fue una población hospitalaria, ya que tanto los casos como los controles se obtuvieron entre los pacientes hospitalizados.

Para la *selección de casos* ha de decidirse si se estudian todos los casos conocidos en un momento dado (casos prevalentes) o se incluyen consecutivamente, como en el estudio-guía, los casos que se van produciendo o diagnosticando durante un período prefijado (casos incidentes). Los casos incidentes tienen ventajas con respecto a los prevalentes, ya que cuando se incluyen acaban de conocer su enfermedad y las variables de exposición por las que preguntemos estarán menos mediadas por la evolución de la enfermedad, y los pacientes recordarán mejor. Si se utilizan casos prevalentes (diagnosticados en el pasado y vivos en el momento de hacer el estudio) conviene que las preguntas sobre la exposición se refieran al período anterior al momento del diagnóstico. En cualquier caso, es de suma importancia tener criterios claros al definir y seleccionar los casos, pues se produce una dilución del efecto (disminuye la fuerza de la asociación entre el factor de riesgo y la enfermedad), cuando se incluyen falsos positivos.

Los controles han de ser representativos de la población base no enferma, por lo que es importante definir la población base. Los controles deben seleccionarse independientemente de la condición de exposición; lo que es especialmente relevante cuando se incluyen controles hospitalarios, como en el estudio-guía. Habrá que fijar muy bien los criterios de inclusión y exclusión, pues muchas de las patologías que llevan a los individuos al hospital pueden estar asociadas a la exposición investigada. El caso del tabaco es un buen ejemplo. Los investigadores del estudio-guía dicen que "Los controles se seleccionaron entre los pacientes hospitalizados en áreas quirúrgicas con diagnósticos no relacionados con la hipótesis de estudio". Alguno de los pacientes quirúrgicos que debieron evitarse fueron los de intervenciones coronarias, dado que el tabaco es un factor de riesgo de la cardiopatía coronaria.

Los controles deberían ser coetáneos de los casos, de forma que si hubiesen tenido la enfermedad deberían haber tenido la posibilidad de ser incluidos en el estudio. De no ser así, aumenta la probabilidad de que factores de los que no se dispone de información y que actúan de forma diferencial en distintos momentos del tiempo introduzcan diferencias entre ambos grupos.

Para seleccionar los controles hospitalarios también debería tenerse en cuenta el área de influencia del hospital para los diferentes procesos, pues puede variar de unas patologías a otras, e introducir sesgos en la base poblacional. En el caso de usar controles poblacionales estos pueden proceder de registros censales, vecinos o amigos de los casos, o seleccionarse a partir de los números de teléfono. En algunos estudios se utilizan varios tipos de controles (poblacionales y hospitalarios, de diversos servicios hospitalarios, etc.), asumiendo que cada tipo de controles está sometido a sesgos diferentes. Esto permite hacer una validación cruzada de los resultados, de forma que si no son muy diferentes entre los diferentes tipos aumentan las garantías de validez.

La selección de controles puede hacerse de forma que algunas de las variables que puedan confundir los resultados sean iguales o muy similares a las de los casos. A esta técnica se le llama emparejamiento e intenta que para algunas variables relevantes la distribución de los dos grupos (casos y controles) sea similar. Puede ser individual o grupal. El emparejamiento grupal en vez de buscar un control con unas características concretas parecidas a un caso dado, selecciona un grupo de controles intentando que las medias y/o las proporciones de algunas variables tengan la misma distribución que en los casos. Ese fue el método usado en el estudio-guía, emparejándolos por edad (en intervalos de 5 años), sexo y área geográfica. El emparejamiento tiene implicaciones para el análisis de los resultados. Por una parte, no es posible evaluar el papel que juegan las variables aparejadas en la aparición de la enfermedad; por otra, cuando el emparejamiento es individual hay que usar un método analítico distinto. En el estudio-guía al ser un emparejamiento grupal se pudo realizar un análisis con regresión logística no condicional, teniendo en cuenta todos los casos y controles. Cuando el emparejamiento es individual, sólo se tienen en cuenta las parejas que tienen factores de riesgo discordantes.

El número de controles por cada caso puede ser superior a uno, pero se aconseja que no se estudien más de 4 controles por caso (4/1), pues se pierde eficiencia.

Recogida de información.

El método más frecuente para recoger datos de la exposición en el pasado tanto para casos como para controles son las entrevistas personales, cara a cara, con cuestionarios diseñados *ad hoc*. Ello puede llevar a que a veces, como en el estudio-guía, se pierdan los sujetos para los que no se logra la información. Pero es importante que la información precisa y detallada se recoja de forma adecuada e idéntica en casos y controles. Una búsqueda diferencial puede introducir sesgos en el estudio, por tanto hay que usar idénticos instrumentos y hacer idéntico esfuerzo en casos y controles. Por supuesto, el procedimiento ha de estar perfectamente protocolizado por escrito.

Otros métodos de búsqueda pueden ser el examen de registros existentes (historia clínica, empresas, etc.), los cuestionarios autoadministrados o los cuestionarios administrados por teléfono.

La validez puede depender del tipo de información que se recoge. Así, suele ser más fiable la información sobre el hábito tabáquico o sobre exposiciones ocupacionales que sobre la dieta, sobre todo la referida a la dieta en el pasado. En este sentido, el estudio-guía analizaba variables para las que la información autorreportada se considera válida. Otras veces puede ser importante valorar la necesidad de validarla. En ocasiones puede que los sujetos no sepan o no dispongan de alguna información que se les pide (p.e.: serología para la hepatitis C) y sea necesario incluir pruebas biológicas.

En el diseño del cuestionario para valorar las características de la exposición al factor o factores de riesgo de interés hay que considerar el tiempo de exposición al factor y el período de latencia del efecto, con el fin de valorar adecuadamente la ventana temporal de la exposición.

Sesgos en los estudios de casos y controles.

Los más importantes son los posibles sesgos derivados de la forma de selección de los participantes y de la reconstrucción de la exposición en el pasado. Son, pues, sesgos de selección y de información.

Los *sesgos de selección* pueden surgir cuando se da alguna de las siguientes situaciones:

- Búsqueda diferencial de la enfermedad en los expuestos
- Mayor probabilidad de seleccionar controles expuestos que no expuestos
- Tasa de respuesta diferente según la exposición, distinta en casos y controles
- Relación diferente entre la exposición y la enfermedad o problema en los casos prevalentes y en el total de casos.

Los *sesgos de información* pueden surgir cuando existe memoria diferencial de la exposición en casos y en controles, o cuando el entrevistador utiliza métodos diferentes o hace un esfuerzo desigual para recoger los datos en los casos y en los controles. Para evitar la memoria diferencial, si es adecuado y factible, se pueden utilizar datos recogidos en el pasado o analizar posibles marcadores de exposición. Si se puede, hay que evitar que los entrevistadores conozcan las hipótesis del estudio y si el entrevistado es un caso o un control.

Ventajas e inconvenientes.

Los estudios de casos y controles son muy útiles y coste-efectivos para enfermedades raras o poco frecuentes. Además permiten estudiar diferentes factores etiológicos. Son relativamente rápidos de implementar por lo que resultan muy útiles para generar hipótesis.

Pero en cada estudio sólo se puede estudiar un problema de salud, y no es posible medir ni incidencia, ni prevalencia. Tampoco permite calcular medidas de impacto del factor de riesgo en la población. Por otra parte, pueden estar afectados por múltiples sesgos tanto de selección y memoria, como derivados de que las fases subclínicas de la enfermedad pueden haber hecho cambiar la exposición al factor implicado.

3. Referencias.

- 1.- Brugal MT, Domingo-Salvany A, Puig R, Barrio G, García de Olalla P, de la Fuente L. Evaluating the impact of methadone maintenance programs on mortality due to overdose and AIDS in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction* 2005; 100:981-989.
- 2.- Guxens M, Nebot M, Ariza C. Age and sex differences in factors associated with the onset of cannabis use: a cohort study. *Drug and Alcohol Dependence* 2007 (en prensa).
- 3.- Doll R, Peto R, Boreham J, Sutherland I. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ* 2004; 3285:1519-1527.
- 4.- Caicoya M, Miron JA. Cáncer de pulmón y tabaco en Asturias. Un estudio de casos y controles. *Gaceta Sanitaria* 2003; 17:226-230.
- 5.- Delgado M, Llorca J. Estudios longitudinales: concepto y particularidades. *Rev Esp Sal Pub* 2004; 78:141-148.
- 6.- Lazcano-Ponce E, Fernandez E, Salazar-Martinez E, Hernandez-Avila M. Estudios de cohorte. Metodología, sesgos y aplicación. *Salud Pública de México* 2000; 42:230-241.
- 7.- Nieto-García FJ. Capítulo 13: Los estudios de cohorte. En: Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, ed. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1999. p. 217-38.
- 8.- González Svatetz CA. Capítulo 12: El estudio de casos y controles. En: Martínez Navarro F, Antó JM, Castellanos PL, Gili M, Marset P, Navarro V, ed. *Salud Pública*. Madrid: McGraw-Hill/Interamericana, 1999. p. 179-195.
- 9.- Lazcano-Ponce E, Salazar-Martínez E, Hernández-Avila M. Estudios epidemiológicos de casos y controles. Fundamento teórico, variantes y aplicaciones. *Salud Pública de México* 2001; 43:135-150.
- 10.- Domingo-Salvany A, Brugal Puig MT, Barrio Anta G. 2.3. Estudios longitudinales. En: Pérez de los Cobos Peris JC, Valderrama Zurián JC, Cervera Martínez G, Rubio Valladolid G, directores. *Tratado SET de Transtornos Adictivos*. Buenos Aires, Madrid: Médica Panamericana; 2005. p. 59-65.

Nota de los editores: Además de los estudios mencionados que se pueden localizar en el Centro de Documentación de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas o en el Centro de Documentación sobre Drogodependencias y Otros Trastornos Adictivos “Emilio Bogani-Miquel” del Plan Municipal sobre Drogodependencias del Ayuntamiento de Valencia, en las referencias se aportan citas de trabajos previos sobre los estudios de cohortes y de casos y controles que han sido consultados por los autores de este capítulo y pueden aportar luz para los lectores. También se cita otro capítulo de libro de los mismos autores en el que se abordaban los estudios longitudinales y que ha servido de base para la parte correspondiente del actual capítulo.

CAPÍTULO 7.

ESTUDIOS TRANSVERSALES : LAS ENCUESTAS POR MUESTREO.

Joan Trujols Albert.

Psicólogo Especialista en Psicología Clínica . Unitat de Conductes Addictives.
Servei de Psiquiatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

1. Introducción.

Los estudios transversales son diseños observacionales (no experimentales) cuyo objetivo es medir el nivel o estado de una o más variables (p. ej., trastorno(s), conducta(s), rasgo(s), actitud(es)) o la asociación entre dichas variables, evaluando a un subconjunto de una población determinada en un mismo, único y corto período de tiempo. Se trata de estudios muy frecuentes en la literatura de las ciencias de la salud y se caracterizan por su enfoque no experimental (no se interviene sobre el proceso o factor objeto de estudio) y porque se realiza un único grupo de mediciones o evaluaciones en el tiempo para cada participante en el estudio (ausencia de seguimiento). Como afirma ilustrativamente Morillo Zárata¹, los estudios transversales son una fotografía instantánea de un problema dinámico. En base a dicha característica principal (recogida de información sobre las variables de interés simultáneamente en un momento único en el tiempo) así como a una excesiva literalidad en la traducción del término anglosajón en algunos casos, los estudios transversales también son denominados por algunos autores como estudios no direccionales², estudios de corte transversal¹, estudios de corte^{3, 4}, estudios transeccionales⁵, estudios seccionales⁶ o estudios de sección transversal⁷.

En función de su objetivo, los estudios transversales pueden clasificarse en exploratorios y analíticos⁸. El objetivo de un estudio transversal exploratorio puede ser i) estimar la distribución (p. ej., la media, la desviación típica) de una o varias variables de interés (p. ej., nivel de satisfacción con el centro de tratamiento, puntuación en una escala de calidad de vida) en una población concreta (p. ej., personas dependientes de la heroína en tratamiento de mantenimiento con metadona) en un momento determinado del tiempo o ii) estimar la proporción (de una población concreta) que presenta un determinado trastorno, factor o condición de interés (p. ej., proporción de personas diagnosticadas de trastorno límite de la personalidad, proporción de personas seropositivas al VIH). Como señalan algunos autores^{1, 8}, sólo en este último caso (es decir, cuando se realiza el estudio para estimar la prevalencia de una condición de interés) es adecuado el nombre de estudios de prevalencia con el que también se denomina a veces a los estudios transversales⁹⁻¹¹. En

un estudio transversal analítico, se intenta medir la asociación entre dos o más variables en un momento determinado. Sin embargo, como señalan Delgado Rodríguez y cols.⁸, la inferencia causal en un estudio transversal se ve limitada de forma importante por los dos factores siguientes: i) La ambigüedad temporal: al medirse simultáneamente las diferentes variables, en muchos casos existen dificultades para establecer la secuencia de dichas variables en el tiempo, es decir si una ha precedido a la otra. Por este motivo, en algunos estudios transversales se incluyen preguntas con el objetivo de recoger parte de la información de forma retrospectiva. No obstante, en función de los objetivos concretos del estudio, esta alternativa no es una solución en bastantes casos. ii) El sesgo de incidencia-prevalencia⁸ o sesgo de selección¹²: los estudios transversales se basan siempre en los casos prevalentes (existentes). Esto requiere interpretar los resultados con precaución debido al hecho de que los sujetos seleccionados en un estudio transversal pueden no ser representativos de toda la población si alguno de los niveles o valores de las variables en estudio está asociado con la propia probabilidad de ser seleccionado (p. ej., si el objetivo de nuestro estudio es evaluar la asociación entre el nivel de satisfacción con el tratamiento de mantenimiento con metadona y la adecuación o ajuste percibido de la dosis de metadona, y el propio nivel de satisfacción con el tratamiento fuera un factor de riesgo para el abandono temprano del tratamiento, es bastante probable que nuestro estudio sobredimensione el número de participantes satisfechos con el tratamiento).

El presente capítulo se centrará en un tipo particular de estudio transversal: los estudios transversales que emplean la metodología de encuesta por muestreo. A título de preámbulo, es necesario precisar que no todos los estudios que utilizan dicha metodología son transversales. No obstante, algunos autores¹³ utilizan los términos estudio de encuesta y estudio transversal como sinónimos. Aunque las encuestas transversales¹⁴ representan el tipo básico y más habitual de encuesta, no son el único tipo de estudio que emplea dicha metodología de recogida de información (véase Martínez Arias¹⁵ para una aproximación a los diferentes tipos de encuestas longitudinales). No obstante, dado que, exceptuando la evidente diferenciación existente en su diseño desde la dimensión o perspectiva temporal, se trata de estudios que, esencialmente, utilizan un método común, en el presente capítulo se utilizará genéricamente el término de encuesta por muestreo aunque se esté haciendo referencia a la encuesta transversal por muestreo.

2. Encuestas por muestreo: Conceptos básicos.

La encuesta por muestreo puede definirse como "una metodología de investigación que, adaptándose a las fases del método científico general, intenta obtener información cuantitativa sobre una población –ya sea en términos descriptivos o de relación entre variables– utilizando diseños que controlen de modo externo las condiciones de producción de la conducta mediante la adecuada selección de las unidades de análisis y la sistematización de la recogida de información"¹⁶.

La metodología de encuesta por muestreo se diferencia esencialmente de la experimental en la ausencia de manipulación o intervención directa por parte del investigador sobre las condiciones de producción o los determinantes de las respuestas^{15, 16}. No obstante, se ejerce un control indirecto, a través de la estandarización de las condiciones de la investigación, para garantizar la comparabilidad de los datos recogidos y la posibilidad de analizarlos con técnicas estadísticas^{15, 16}. Esta estandarización de las condiciones de investigación es concebida como un procedimiento para elicitación de respuestas más que como un instrumento

de manipulación de dichas respuestas, ya que se asume que los atributos o condiciones que se miden son inherentes a los sujetos evaluados y no meros productos o artefactos de la situación de medida¹⁶.

El principal medio de recogida de información de las encuestas por muestreo son las preguntas a las personas, posibilitando la obtención de información que generalmente no es accesible (p. ej., fenómenos pretéritos, condiciones subjetivas como las opiniones, actitudes y creencias) de modo sistemático mediante la utilización de otros métodos¹⁶. Asimismo, la recogida de información suele realizarse únicamente sobre una fracción de la población, representativa de la misma, denominada muestra¹⁵.

A continuación se presentan brevemente las distintas fases del diseño de una encuesta por muestreo, agrupadas en torno a los tres grandes grupos de decisiones que el investigador deberá tomar. Estas fases y grupos de decisiones, desarrollados por Henry¹⁷ y retomados por Martínez Arias^{15, 18-19}, consisten en: i) decisiones premuestreo; ii) decisiones de muestreo y iii) decisiones post-muestreo.

2.1. Fase y decisiones premuestreo.

En esta fase, al comienzo de la investigación, el investigador debe tomar una serie de decisiones^{15, 17}:

- a) *Establecer los objetivos del estudio.* Como en cualquier otro tipo de estudio, el investigador que emplee como estrategia metodológica la encuesta por muestreo debe establecer los objetivos de su estudio en los términos más específicos posibles (formulación de hipótesis o de preguntas concretas que deben poder operativizarse mediante la elección de variables accesibles y medibles), ya que de ello dependerán todos los pasos siguientes¹⁶.
- b) *Definir la naturaleza de la investigación,* básicamente en términos de exploratoria o analítica. Aunque muchas encuestas por muestreo persiguen ambas finalidades, dicha discusión es relevante ya que en los estudios exploratorios se enfatiza la precisión de los estimadores mientras que en los estudios analíticos es más importante la potencia estadística¹⁵.
- c) *Definir las variables objeto de estudio y sus procedimientos de medida.* Asimismo, siempre que sea posible, es adecuado ordenar las variables objeto de estudio en función de su relevancia para el objetivo de la investigación y estimar su variabilidad, cuestiones ambas que repercutirán en el tamaño de la muestra¹⁵.
- d) *Definir la población objetivo del estudio y la población inferencial.* El universo o población objetivo del estudio es el conjunto de todos los elementos o unidades básicas (generalmente personas) del estudio acerca de los que el investigador desea obtener información¹⁵. La población inferencial es la población a la que el investigador desea hacer inferencias, es decir aquella a la que desea generalizar los resultados¹⁵. Ambas poblaciones pueden coincidir o no (p. ej., la población inferencial puede ser el agregado de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de una determinada comunidad autónoma y la población objetivo de estudio el conjunto de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de dicha comunidad autónoma con una antigüedad mínima de tres meses de permanencia en el actual episodio de tratamiento de mantenimiento).

- e) *Definir el marco muestral.* Para poder seleccionar más adelante la muestra objeto de estudio, el investigador deberá disponer de un marco muestral, es decir una relación completa de las unidades de la población de estudio (p. ej., listado de pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona en una determinada comunidad autónoma), que proporcione, como mínimo, el medio para identificar y localizar las unidades de muestreo¹⁵. Si fuera posible, también sería deseable que dicho marco muestral proporcione algún otro dato (p. ej., género) relevante para la estratificación de la muestra. Asimismo, es recomendable, evidentemente, que el marco muestral no contenga unidades repetidas ni incluya personas que no pertenezcan, aunque hubieran pertenecido en su momento, a la población objetivo.
- f) *Seleccionar (o diseñar y construir) el instrumento de recogida de datos.* Las encuestas por muestreo acostumbran a utilizar uno de los siguientes dos instrumentos generales para la recogida de datos: la entrevista (generalmente estructurada) y el cuestionario autoadministrado. En el primer caso el entrevistador recoge las respuestas del sujeto y en el segundo el propio sujeto se autoadministra el instrumento de medida respondiendo por escrito. En una buena entrevista estructurada (que reduzca los sesgos introducidos por el investigador), debe estar previsto todo lo que el entrevistador debe decir: no sólo las preguntas o ítems de la entrevista sino también las introducciones, definiciones y las explicaciones necesarias¹⁶. Los cuestionarios autoadministrados requieren aún un mayor grado de estructuración que las entrevistas ya que deben ser autoexplicativos y autosuficientes para que puedan ser contestados sin ayuda¹⁶. En la selección del instrumento de medida a emplear en la recogida de datos, deberán considerarse los requisitos psicométricos (p. ej., validez, fiabilidad) exigibles a las mediciones¹⁶. Por dicho motivo, si se opta por diseñar y construir un instrumento nuevo, la robustez de dichas propiedades psicométricas debería ser contrastada previamente. Una presentación práctica y detallada del proceso de construcción de un cuestionario puede hallarse en Casas Anguita y cols.⁶, Cea D'Ancona²⁰ y Morales Vallejo y cols.²¹.
- g) *Establecer el procedimiento de recogida de datos.* Generalmente, la modalidad de recogida de datos está en parte determinada por el tipo de instrumento que se utilizará en la recogida de datos. El cuestionario autoadministrado puede ser distribuido personalmente (y completado en presencia o ausencia del investigador) o enviado por correo postal o electrónico. Asimismo, la entrevista puede realizarse cara a cara (con soporte informático o no) o vía telefónica. Una discusión detallada de las ventajas e inconvenientes de los procedimientos de encuesta cara a cara, telefónica y autoadministrada –y de sus combinaciones– puede hallarse en Cea D'Ancona²⁰ y Corbetta²². No obstante, aplicando al caso de la investigación en el ámbito de las drogodependencias las sugerencias de este último autor²², es recomendable la presencia de un miembro del equipo investigador durante la cumplimentación del cuestionario autoinformado para facilitar posibles aclaraciones (disminución de la probabilidad de errores) y aumentar la probabilidad de que los cuestionarios repartidos sean contestados (disminución del sesgo de autoselección). Asimismo, en el caso de que pueda realizarse una encuesta en grupo, el cuestionario autoadministrado es una técnica recomendable. Finalmente, la argumentación más importante para favorecer la participación del entrevistado es, probablemente, la relativa al anonimato²² así como, específicamente en el ámbito de las drogodependencias, la garantía de confidencialidad y, en el caso

de que se midan aspectos valorativos en relación a la atención recibida –como en las encuestas de satisfacción–, de ausencia de repercusión en el tratamiento.

- h) *Decidir acerca de si realizar o no muestreo.* En el caso de poblaciones grandes, generalmente, no cabe otra opción que la de muestrear. Sin embargo, podría considerarse la posibilidad de recoger información de toda la población si ésta presenta un número de efectivos logísticamente asumible (p. ej., pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de un determinado centro o localidad; pacientes ingresados en comunidades terapéuticas de una comunidad autónoma concreta).
- i) *Selección y entrenamiento de los investigadores de campo.* La preparación y supervisión de los entrevistadores es un aspecto clave. En una primera reunión, se debería presentar a los investigadores de campo el objetivo y diseño de la investigación así como el instrumento de recogida de datos de forma pormenorizada. Es aconsejable que, posteriormente, los investigadores de campo realicen varias encuestas de prueba (véase subapartado siguiente) para familiarizarse con el instrumento de recogida de datos y tengan reuniones periódicas con el resto del equipo investigador para el seguimiento del desarrollo de la recogida de datos y la resolución en común de las dificultades que puedan surgir²².
- j) *Realizar una encuesta piloto.* Es aconsejable la realización de una encuesta piloto para comprobar la idoneidad del marco muestral, analizar la variabilidad de algunas variables, determinar la tasa esperada de respuesta, evaluar la idoneidad del instrumento (especialmente si se trata de uno diseñado ad hoc) y del método de recogida de datos y/o evaluar la adecuación de la organización del trabajo de campo¹⁵.
- k) *Organización de la codificación de los datos.* El proceso de codificación convertirá las respuestas a las entrevistas o cuestionarios en valores numéricos –asignando códigos numéricos a las respuestas de cada pregunta–, para su posterior tabulación y análisis¹⁶. En esta fase puede igualmente diseñarse la base de datos.
- l) *Especificación de los análisis de datos.* Deberá establecerse de antemano los análisis de datos que se realizarán. Al igual que sucede en el caso de otras metodologías de investigación, las técnicas de análisis estadístico dependerán de los objetivos del estudio y de la naturaleza o nivel de medida de las variables estudiadas^{14, 16}.

2.2. Fase y decisiones de muestreo

Las decisiones de muestreo se refieren a diversas cuestiones técnicas relativas al diseño de muestras. Las principales decisiones a tomar en la fase de muestreo son las siguientes^{15, 17-18}.

- a) Elegir el diseño de selección de la muestra o procedimientos de muestreo. El término muestreo “hace referencia a diversos procedimientos que se caracterizan por observar únicamente una parte de la población objetivo, denominada muestra y extraer de ella informaciones generalizables a la población”¹⁵.

Dado que únicamente los diseños muestrales probabilísticos, es decir aquellos que requieren que cada unidad de la población tenga una probabilidad conocida y distinta de cero de formar parte de la muestra¹⁵, garantizan la representatividad de la muestra y, consiguientemente, permiten hacer inferencias a nivel de la población, no se abordarán en este capítulo los procedimientos de muestreo no probabilístico (p. ej., el muestreo de conveniencia, el muestreo en bola de nieve). No obstante, puesto que su utilidad es manifiesta en determinados casos (p. ej., el muestreo en bola de nieve es ampliamente

utilizado en la investigación con poblaciones ocultas o de difícil acceso como, por ejemplo, los usuarios de sustancias psicoactivas ilegales que no están en contacto con los dispositivos o programas de atención existentes), el lector interesado puede encontrar una aproximación al muestreo no probabilístico en Cea D'Ancona²⁰ y Martínez Arias¹⁵.

Los principales diseños muestrales probabilísticos son los siguientes:

Muestreo aleatorio simple: La muestra se obtiene unidad a unidad sin reposición a la población después de cada selección y todas las unidades, en cada extracción, tienen la misma probabilidad de ser seleccionadas¹⁸. Su principal limitación radica en el hecho de que, logísticamente, sólo puede aplicarse cuando la población es relativamente pequeña y concentrada en una zona geográfica²³.

Muestreo aleatorio estratificado: Es una modificación del muestreo aleatorio simple. Debe utilizarse cuando se pretende obtener información con cierta precisión de algunas subdivisiones de la población¹⁶. La población se subdivide, en función de las variables que pueden tener influencia sobre las características que se quieren medir, en subpoblaciones, denominadas estratos, que no se superponen y se escoge una muestra aleatoria en cada estrato^{6, 16}. La correcta aplicación del muestreo aleatorio estratificado requiere un conocimiento previo de la distribución en la población de la(s) variable(s) utilizada(s) para la estratificación y que la variación de la variable de interés entre estratos sea lo más grande posible a la vez que la de dentro de cada estrato sea lo más pequeña posible^{9, 18}.

Muestreo por conglomerados: En este tipo de muestreo, las unidades muestrales no son personas sino grupos de personas, denominados conglomerados (p. ej., centros de dispensación de metadona, comunidades terapéuticas), que son seleccionados aleatoriamente, tomándose como muestra el conjunto de personas que conforman cada uno de los conglomerados seleccionados⁶. Su principal limitación radica en el hecho de que la precisión de la estimación será menor que en el muestreo aleatorio simple si los conglomerados están formados por personas similares en relación a la(s) variable(s) estudiada(s)⁶.

Muestreo bietápico y polietápico: El muestreo bietápico es una variación del muestreo por conglomerados. Consiste en seleccionar aleatoriamente una muestra de conglomerados y, en lugar de recoger datos de todas las personas de los conglomerados seleccionados, obtener una muestra aleatoria de personas de cada uno de dichos conglomerados. Si los conglomerados de la primera etapa estuvieran constituidos a su vez por nuevos conglomerados, se procedería a un muestreo aleatorio dentro de éstos y así sucesivamente en el caso de nuevos conglomerados, denominándose polietápico dicho procedimiento de muestreo sucesivo¹⁵. En estos casos de muestreos que se realizan en diferentes etapas, cabe destacar que las unidades de muestreo son diferentes en cada etapa.

Una aproximación más detallada a los diferentes diseños muestrales probabilísticos puede hallarse en Martínez Arias¹⁸, Cea D'Ancona²⁰ y Rodríguez Osuna²⁴.

b) Calcular el tamaño de la muestra. En la decisión de cuántas unidades de la población debe incluir la muestra, intervienen, básicamente, seis factores²⁰:

El tiempo y los recursos disponibles para la realización de la encuesta. Dos componentes esenciales en la realización de cualquier investigación son el tiempo y los recursos (económicos, materiales y humanos). Una disponibilidad limitada de dichos recursos puede conllevar, entre otras cuestiones, reducir el tamaño de la muestra²⁰.

La modalidad o procedimiento de muestreo seleccionado para alcanzar los objetivos de la investigación. La modalidad de muestreo seleccionada, determinada en parte también por los dos factores anteriores y el objetivo de la propia investigación, conlleva unas exigencias específicas relativas al tamaño de la muestra²⁰. Así, por ejemplo, dentro de los muestreos probabilísticos –asociados en general a tamaños muestrales superiores a los necesarios en los muestreos no probabilísticos–, el muestreo aleatorio estratificado precisa de una mayor tamaño muestral²⁰.

La diversidad de los análisis de datos previstos. Si está previsto el uso, en la fase de análisis de datos, de técnicas estadísticas multivariantes o, incluso en el caso de análisis bivariantes, si las variables comprenden un número amplio de categorías, hay que procurar que la muestra incluya un número elevado de casos ya que la significación estadística de las estimaciones muestrales depende, en gran medida, del número de variables incluidas en el análisis²⁰.

La varianza o heterogeneidad poblacional. Cuánto más heterogénea, en relación a la variable de interés, sea una población, mayor será el tamaño muestral necesario para que quede adecuadamente representada dicha varianza poblacional²⁰. Si no se dispone de estudios previos que permitan conocer la varianza poblacional, puede seguirse la siguiente regla práctica para obtener una cierta aproximación al valor de la desviación típica⁹: determinar la diferencia entre el máximo y el mínimo valor esperable y dividirla por cuatro, asumiendo una distribución normal. Asimismo, cuando tampoco se dispone de información previa en el caso de variables cualitativas, puede adoptarse la postura de la máxima indeterminación⁹, es decir suponer que el porcentaje que se desea estimar se sitúa en el 50%. Este supuesto es el más conservador –y desfavorable– al ser el valor que requiere un tamaño muestral mayor. No obstante, es especialmente útil cuando se desean estimar múltiples parámetros. Su mayor inconveniente radica en el hecho de que requiere estudiar un número de sujetos a veces muy superior al necesario⁹.

El margen de error máximo admisible para la estimación de los parámetros poblacionales. Los incrementos en el tamaño de la muestra repercuten en una mayor precisión en la estimación de los parámetros de la población²⁰. Los errores situados en $\pm 2,0\%$ o $\pm 2,5\%$ son los más habituales, no siendo recomendables errores superiores a $\pm 4\%$ ²⁰.

El nivel de confianza de las estimaciones muestrales. Expresa el grado de probabilidad o confianza que el investigador tiene de que las estimaciones se ajusten a la realidad (valor poblacional)²⁰. Habitualmente, el nivel de confianza con el que se trabaja es de dos unidades de desviación típica, nivel que supone un 95,5% de confianza de acertar en la estimación.

Presentados sucintamente los principales factores a considerar para la estimación del tamaño muestral, las fórmulas para el cálculo de dicho tamaño pueden hallarse en Argimón Pallás y Jiménez Villa⁹, Cea D'Ancona²⁰, Delgado Rodríguez y cols.⁸, Marrugat y cols.²⁵ y Rodríguez Osuna²⁴.

2.3. Fase y decisiones post-muestreo.

Las decisiones post-muestreo son aquellas que el investigador debe tomar sobre el análisis de los datos de la encuesta. Dichas decisiones consisten, básicamente, en las decisiones generales que hay que tomar ante cualquier análisis de datos y aquellas que son específicas del análisis de datos procedentes de una encuesta por muestreo^{15, 17}.

a) *Decisiones generales sobre el análisis de datos.* Generalmente, el análisis de los datos de una encuesta por muestreo es un proceso iterativo en el que inicialmente se exploran las distribuciones correspondientes a las diferentes preguntas y/o variables de la encuesta y, posteriormente, se examinan las relaciones hipotetizadas entre las variables¹⁶. No existen propiamente unas técnicas de análisis específicas de las encuestas por muestreo aunque sí unas consideraciones particulares que el investigador deberá abordar (véase subapartado siguiente).

Esencialmente, las técnicas de análisis de datos dependerán, al igual que en el caso de otras metodologías de investigación, de los objetivos del estudio y del nivel de medida de las variables estudiadas^{14, 16}.

En el caso de las encuestas por muestreo con un objetivo únicamente exploratorio y un reducido número de variables evaluadas, las técnicas de análisis de datos más habituales son, para las variables cualitativas o categóricas, la distribución de frecuencias y sus transformaciones (p. ej., proporción, porcentaje) así como las tablas de contingencia y las correspondientes medidas de asociación y, para las variables cuantitativas, las medidas de tendencia central (p. ej., media, mediana) y las de dispersión (p. ej., rango, desviación típica)^{16, 26}. Una aproximación introductoria a dichos análisis puede hallarse en Casas Anguita y cols.²⁶ y García-de la Torre y Huerta-Alvarado²⁷ y un abordaje en profundidad de dicha temática en Domènech²⁸ y Sánchez-Carrión²⁹.

Cuando se trate de encuestas por muestreo que evalúan numerosas variables y, especialmente, persiguen un objetivo analítico, es útil también integrar la información mediante técnicas de análisis multivariable^{16, 26, 30-31} como, por ejemplo, la regresión múltiple³², la regresión logística³³ y, en determinados casos, los modelos jerárquicos lineales³⁴ o los modelos de ecuaciones estructurales³⁵⁻³⁶. No obstante, cabe recordar las limitaciones ya citadas de los datos procedentes de las encuestas por muestreo a la hora de realizar inferencias causales sobre dependencia entre las variables implicadas¹⁶.

b) *Tratamiento de la no respuesta.* La no respuesta constituye una limitación de las encuestas por muestreo, conlleva una pérdida de poder estadístico y representa, si la no respuesta está relacionada con variables de interés para el estudio, una amenaza a la validez de sus resultados. Desde un punto de vista conceptual, la no respuesta engloba dos aspectos diferentes^{19, 37}: la no respuesta propiamente dicha (ya sea i] porque no se puede contactar con alguna de las personas seleccionadas –no contactos–; ii] porque el sujeto rehusa responder a la encuesta –rechazos– o iii] porque el sujeto no es capaz de responder debido, por ejemplo, a problemas de comprensión –no entrevista–) y la no respuesta parcial (datos ausentes, faltantes o *missing*) debida a respuestas incompletas al no contestarse una o varias preguntas.

Una presentación conceptual de las diversas opciones estadísticas para abordar y corregir tanto la no respuesta (diferentes procedimientos basados en la ponderación –aumento del peso de los sujetos que sí han contestado para que representen a los que han declinado participar, no han podido ser contactados o no han podido contestar–), como la no respuesta parcial (básicamente diferentes técnicas de asignación o imputación –otorgar un valor a la variable en aquellos casos en los que no se dispone del valor– ya sea únicamente a partir del resto de datos del propio sujeto o utilizando, además, datos de otros sujetos), puede hallarse en Carracedo-Martínez y Figueiras³⁷ y una aproximación más técnica en Martínez Arias¹⁹, Platek³⁸ y Sánchez-Carrión³⁹.

Se opte o no por el uso de dichas opciones, es recomendable tener en cuenta una estimación previa del número de no respuestas en el cálculo del tamaño muestral (véase subapartado correspondiente). Asimismo, a la hora de presentar los resultados de una encuesta por muestreo, es conveniente aportar información sobre la tasa de respuesta (razón entre el número de encuestas cumplimentadas –aunque existan casos en los que sea de forma incompleta– por las personas elegibles y el número de personas elegibles de la muestra) y, siempre que sea posible, sobre la existencia o no de diferencias en alguna variable sociodemográfica o relativa al trastorno por dependencia, entre los sujetos que contestaron la encuesta y los que no lo hicieron. Este último tipo de análisis requiere información auxiliar tanto de los participantes como de los no participantes, que no siempre es factible obtener.

3. Conclusiones.

La encuesta por muestreo constituye la metodología de elección cuando uno de los objetivos es generalizar los hallazgos de una muestra a una población¹⁶. Asimismo, es una estrategia metodológica óptima para el estudio de variables subjetivas a la vez que permite recoger datos de una amplia muestra de sujetos, en periodos temporales relativamente cortos y con un coste no excesivo¹⁶. No obstante, la calidad de una encuesta por muestreo y la consiguiente significatividad de los datos obtenidos, están supeditadas al rigor aplicado en su diseño y ejecución²⁰.

Debido al carácter introductorio del presente capítulo, la cobertura de los diferentes aspectos abordados es limitada e incompleta, pudiendo dirigirse el lector interesado en una mayor profundización, tanto teórica como práctica, al excelente manual de Cea D'Ancona²⁰.

Para finalizar, es adecuado remarcar que en el momento en el que investigador opta por la metodología de la encuesta por muestreo, "hace una elección: la de privilegiar la búsqueda de uniformidad respecto a la búsqueda de la individualidad, la búsqueda de lo que tienen en común los individuos y no de lo que les distingue; la elección de limitarse a estudiar ese mínimo común denominador en el comportamiento que puede ser uniformado, clasificado, comparado a pesar de la individualidad de los sujetos y que puede ser registrado a pesar de la variabilidad de las dinámicas entrevistado-entrevistador. La limitación a un mínimo común denominador puede parecer reductora en relación con el objetivo de alcanzar una plena comprensión del comportamiento humano. Ciertamente lo es, y constituye uno de los límites de la investigación cuantitativa, que, sin embargo, opta conscientemente por trabajar sobre números grandes, en vez de hacerlo en profundidad basándose en números pequeños"²².

4. Referencias.

1. Morillo Zárate LE. Estudios de corte transversal. En: Ruiz Morales A, Gómez Restrepo C, Londoño Trujillo D, editores. Investigación clínica: Epidemiología clínica aplicada. Bogotá: Centro Editorial Javierano; 2001. p. 221-35.
2. Sánchez R, Herrera AN. Los estudios transversales. En: Ardila E, Sánchez R, Echeverry, editores. Estrategias de investigación en medicina clínica. Bogotá: El Manual Moderno; 2001. p. 81-9.
3. Delgado Rodríguez M. Estudios descriptivos. En: Rodés Teixidor J, Guardia Massó J, editores. Medicina interna (2ª ed., vol. 1). Madrid: Masson, 2004. p. 599-603.

4. Rodríguez Contreras R. Epidemiología descriptiva en salud mental: Estudios de corte. En: González de Rivera y Revuelta JL, Rodríguez Pulido F, Sierra López A, editores. El método epidemiológico en salud mental. Barcelona: Masson; 1993. p. 11-8.
5. Hernández Sampieri R, Fernández Collado C, Baptista Lucio P. Metodología de la investigación (2ª ed.). Madrid: McGraw-Hill; 1998.
6. Casas Anguita J, Repullo Labrador JR, Donado Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (I). Aten Primaria 2003;31:527-38.
7. Rothman KJ. Epidemiología moderna. Barcelona: Díaz de Santos; 1987.
8. Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J, Doménech Massons JM. Estudios transversales, ecológicos e híbridos. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 2005.
9. Argimón Pallás JM, Jiménez Villa J. Métodos de investigación aplicados a la atención primaria de salud. Barcelona: Doyma; 1991.
10. Doménech JM, Ezpeleta L. Diseños de investigación. Bellaterra: Universitat Autònoma de Barcelona; 1989.
11. Newman TB, Browner WS, Cummings SR, Hulley SB. Diseño de un nuevo estudio: II. Estudios transversales y estudios de casos y controles. En: Hulley SB, Cummings SR, editores. Diseño de la investigación clínica: Un enfoque epidemiológico. Barcelona: Doyma; 1993. p. 83-95.
12. Hernández-Avila M, Garrido F, Salazar-Martínez E. Sesgos en estudios epidemiológicos. Salud Publica Mex 2000;42:438-46.
13. Hernández-Avila M, Garrido-Latorre F, López-Moreno S. Diseño de estudios epidemiológicos. Salud Publica Mex 2000;42:144-54.
14. Hernández B, Velasco-Mondragón HE. Encuestas transversales. Salud Publica Mex 2000;42:447-55.
15. Martínez Arias, R. El método de encuestas por muestreo: Conceptos básicos. En: Anguera Argilaga MT, Arnau Gras J, Ato García M, Martínez Arias R, Pascual Llobet J, Vallejo Seco G, editores. Métodos de investigación en psicología. Madrid: Síntesis; 1995. p. 385-431.
16. Gómez Benito J. Metodología de encuesta por muestreo. En: Arnau Gras J, Anguera Argilaga MT, Gómez Benito J, editores. Metodología de la investigación en ciencias del comportamiento. Murcia: Universidad de Murcia; 1990. p. 237-310.
17. Henry GT. Practical sampling. Newbury Park, CA: Sage; 1990.
18. Martínez Arias, R. Diseños muestrales probabilísticos. En: Anguera Argilaga MT, Arnau Gras J, Ato García M, Martínez Arias R, Pascual Llobet J, Vallejo Seco G, editores. Métodos de investigación en psicología. Madrid: Síntesis; 1995. p. 433-84.
19. Martínez Arias, R. Las decisiones posteriores al muestreo. En: Anguera Argilaga MT, Arnau Gras J, Ato García M, Martínez Arias R, Pascual Llobet J, Vallejo Seco G, editores. Métodos de investigación en psicología. Madrid: Síntesis; 1995. p. 485-510.
20. Cea d'Ancona MA. Métodos de encuesta. Teoría y práctica, errores y mejora. Madrid: Síntesis; 2004.

21. Morales Vallejo P, Urosa Sanz B, Blanco Blanco A. Construcción de escalas de actitudes tipo Likert. Madrid: La Muralla; 2003.
22. Corbetta P. Metodología y técnicas de investigación social. Madrid: McGraw-Hill; 2003.
23. dos Santos Silva I. Epidemiología del cáncer: Principios y métodos. Lyon: International Agency for Research on Cancer; 1999.
24. Rodríguez Osuna J. Métodos de muestreo. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; 1991.
25. Marrugat J, Vila J, Pavesi M, Sanz F. Estimación del tamaño de la muestra en la investigación clínica y epidemiológica. Med Clin (Barc) 1998;111:267-76.
26. Casas Anguita J, Repullo Labrador JR, Donado Campos J. La encuesta como técnica de investigación. Elaboración de cuestionarios y tratamiento estadístico de los datos (II). Aten Primaria 2003;31:592-600.
27. García-de la Torre GS, Huerta-Alvarado SG. Consideraciones metodológicas y análisis simple de los estudios transversales. Bol Med Hosp Infant Mex 1998;55:348-56.
28. Domènech JM. Bioestadística. Métodos estadísticos para investigadores. Barcelona: Herder; 1980.
29. Sánchez-Carrión JJ. Análisis de tablas de contingencia. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; 1989.
30. Bisquerra Alzina R. Introducción conceptual al análisis multivariable. Un enfoque informático con los paquetes SPSS-X, BMDP, LISREL y SPAD (vols. I y II). Barcelona: Promociones y Publicaciones Universitarias; 1989.
31. Guàrdia Olmos J. Análisis de datos en la investigación en drogodependencias. En: Becoña Iglesias E, Rodríguez López A, Salazar Bernard I, coordinadores. Drogodependencias I. Introducción. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela; 1994. p. 289-351.
32. Domènech JM, Riba MD. Métodos estadísticos: Modelo lineal de regresión. Barcelona: Herder; 1985.
33. Jovell AJ. Análisis de regresión logística. Madrid: Centro de Investigaciones Sociológicas; 1995.
34. Gaviria Soto JL, Castro Morera M. Modelos jerárquicos lineales. Madrid: La Muralla; 2005.
35. Batista Foguet JM, Coenders Gallart G. Modelos de ecuaciones estructurales. Madrid: La Muralla; 2000.
36. Visauta Vinacua B. Técnicas de investigación social: Modelos causales. Barcelona: Hispano Europea; 1986.
37. Carracedo-Martínez E, Figueiras A. Tratamiento estadístico de la falta de respuesta en estudios epidemiológicos transversales. Salud Publica Mex 2006;48:341-7.
38. Platek R. Metodología y tratamiento de la no-respuesta. Vitoria: Instituto Vasco de Estadística; 1988.
39. Sánchez-Carrión JJ. La bondad de la encuesta: El caso de la no respuesta. Madrid: Alianza; 2000.

CAPÍTULO 8.

INSTRUMENTOS PARA LA VALORACIÓN, DIAGNÓSTICO Y EVALUACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS.

Joseba Iraurgi Castillo¹, Francisco González Saiz².

1. Psicólogo Especialista en Psicología Clínica. Master en Salud Pública. Módulo de Asistencia Psicosocial de Rekalde. Bilbao.
2. Médico Especialista en Psiquiatría. Doctor en Medicina. Fundación Andaluza para la Atención a las Drogodependencias. Puerto Santamaría. Cadiz.

1. Conceptos generales: valoración, diagnóstico y evaluación.

La valoración, diagnóstico y evaluación son aspectos fundamentales, tanto en la clínica como en la investigación, que requieren del desarrollo de herramientas que posibiliten la validez, fiabilidad, homogeneidad y reproducibilidad de las mismas.

a) Valoración.

Entendemos por valoración al proceso global mediante el cual se trata de satisfacer los objetivos siguientes: 1) clarificar la incertidumbre diagnóstica después de una entrevista clínica, 2) especificar la gravedad de los síntomas y de otras dificultades, 3) valorar las potencialidades del paciente (recursos de autoeficacia, rasgos de personalidad, etc.), 4) ayudar en la elección y/o asignación de tratamientos específicos o diferenciales, 5) desarrollar en el paciente una postura que conduzca a una buena alianza terapéutica, y 6) monitorizar la evolución del proceso y controlar el impacto del tratamiento y sus resultados¹. 'Valorar', por tanto, supone un conjunto de tareas que comprenden la identificación, estimación, medición, clasificación y comparación de la información observada u ofrecida por el objeto de valoración. El diagnóstico, al igual que la evaluación, son apartados específicos del proceso de valoración clínica con entidad o finalidad propia en cada caso.

b) Diagnóstico.

El diagnóstico es un procedimiento de exploración de la presencia/ausencia de signos, síntomas y rasgos, que se constituyen o no en determinados síndromes, y que configuran manifestaciones con entidad clínica específica. Por tanto, la aplicación de un determinado diagnóstico requiere el conocimiento y dominio de las clasificaciones nosológicas al uso (CIE-10 y DSM-IV) y el contraste de los criterios en ellas definidas. Quiere decir que más allá de la magnitud o severidad de un determinado trastorno (estimación de un continuum), el diagnóstico del mismo obedece a la presencia de determinadas manifestaciones (criterios

categoriales), con independencia de la intensidad con que se presenten². Pero sin duda no se le escapa al clínico que la terapéutica a aplicar, si bien viene guiada por el diagnóstico, finalmente es elegida por la magnitud de la severidad valorada.

c) Evaluación.

El concepto de evaluación, por su parte, lleva implícito la necesidad de comparar -ya sea a un sujeto consigo mismo en dos momentos diferentes o bien a éste con un grupo de referencia o comparación-, en aras a tomar decisiones como resultado de dicha comparación. Cuando valoramos la intensidad del deseo de consumir una determinada droga (craving) al inicio del tratamiento lo hacemos con el objetivo de medir o estimar la magnitud del problema en aras a planificar las medidas a adoptar, pero todavía no estamos realizando evaluación en estricto-senso. Cuando comparamos la intensidad del craving una vez ha sido tratado con una determinada intervención con la que mostraba al inicio estamos evaluando la efectividad de la intervención recibida. Cuando comparamos la puntuación de un sujeto en un inventario de calidad de vida con el baremo poblacional estamos situando al sujeto en cuestión en una posición relativa respecto al grupo lo cual permite evaluar la característica valorada y determinar si el sujeto a logrado satisfacer objetivos establecidos en el tratamiento.

2. Instrumentos de evaluación.

En la exploración clínica de los problemas asociados a las drogodependencias existen distintas fuentes de información² (figura 1) para cada una de las cuales son susceptibles de utilización distintos instrumentos para realizar la valoración clínica; desde la entrevista hasta las pruebas de laboratorio, de la neuroimagen a la aplicación de instrumentos de 'lápiz y papel'.

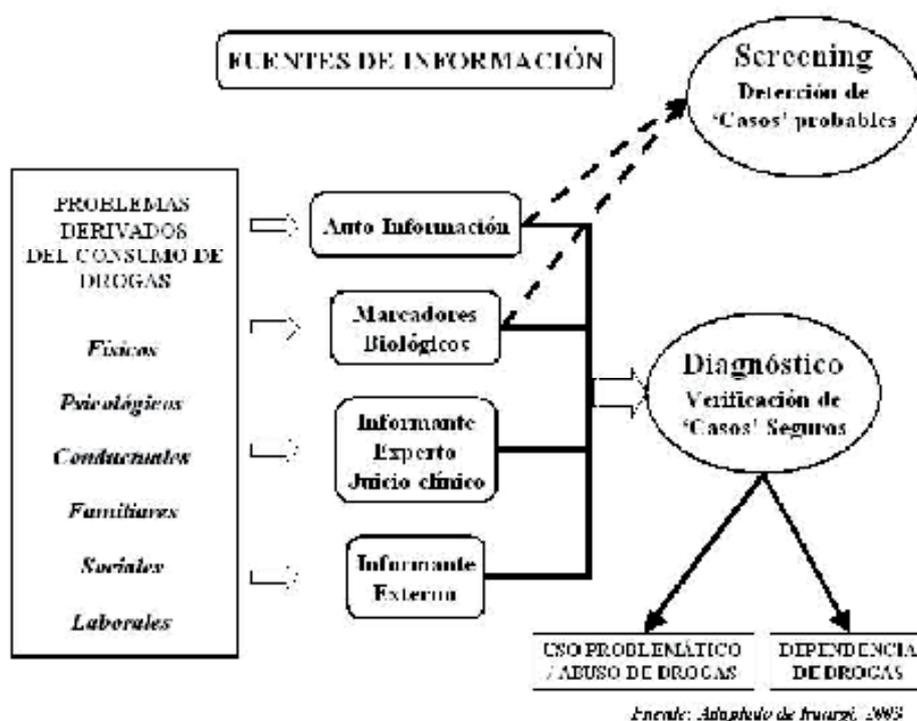


Figura 1.- Fuentes de información para la valoración / diagnóstico / evaluación de los problemas derivados del consumo de drogas

En el ámbito clínico el principal instrumento con el que cuenta el profesional de la salud es la 'entrevista' a partir de la cual, y en virtud de su conocimiento y experiencia, posibilitará realizar un juicio clínico que, a su vez, permitirá diagnosticar, orientar, prescribir y tratar el caso.

Pero cuando la pretensión es valorar la eficacia y efectividad de determinadas prácticas clínicas (diagnóstica, terapéutica, ...) a través de la acumulación de evidencias la mera entrevista como medio de recogida de datos se muestra insuficiente. En estos casos, se precisa un consenso de definiciones operativas para la homogeneización de los indicadores de resultado y la utilización de instrumentos adecuados y estandarizados que faciliten la uniformidad en la medida del fenómeno que se esté estudiando, los cuales, además, han de ser comúnmente aceptados por la comunidad de profesionales del área y con las condiciones de viabilidad científica pertinentes. A este respecto, los instrumentos de evaluación psicométrica son una alternativa interesante.

Entendemos por instrumentos de evaluación psicométrica³ al conjunto de escalas, entrevistas estandarizadas y otros sistemas de evaluación clínica que pretenden estimar mediante la atribución de una magnitud la presencia, frecuencia, forma e intensidad de una manifestación (signo, síntoma o síndrome) de tipo físico, psicológico y/o social (de componente afectivo, cognitivo, actitudinal o conductual) consecuente con un determinado estado de salud o asociado a la realización de determinadas prácticas (en nuestro caso, el consumo de drogas y sus consecuencias). No olvidemos que gran parte de la información que deseamos medir en ciencias de la salud, y sobre todo en el ámbito psicosocial, hace referencia a constructos hipotéticos y ha de ser obtenida a través de las manifestaciones subjetivas realizadas por personas en situación de entrevista o en respuesta a un cuestionario autoadministrado.

Los instrumentos de evaluación, de forma genérica, constan de un número variable de elementos, enunciados o ítems; cada uno de los cuales suele componerse de una pregunta y de una respuesta que generalmente es cerrada y permite la asignación de un código. En la literatura científica los instrumentos utilizados para medir variables psicológicas o biomédicas han recibido distintas denominaciones: test, escalas, cuestionarios, inventarios, etc., y no siempre ha quedado claro el porqué de esta distinción. El término test suele reservarse, generalmente, para todos aquellos instrumentos de medición utilizados en el ámbito cognitivo, es decir, para aquellos instrumentos contruidos para medir aptitudes, conocimientos, rendimiento, habilidades, etc. Cuando se quiere medir variables que no pertenecen al ámbito cognitivo, sino al afectivo u orético (personalidad, actitudes, intereses, opiniones, síntomas, etc.) se utilizan las escalas, los cuestionarios y los inventarios. Las escalas muestran el enunciado del elemento junto a una serie de alternativas de respuesta categorizadas de forma ordenada (escalas de categorías o escalas de clasificación), de manera que el sujeto pueda mostrar su posición respecto a lo que se muestra enunciado, eligiendo la categoría con la que se sienta más identificado. Los cuestionarios suelen estar formados por elementos cuyas alternativas de respuesta no forman categorías ordinales (listados). Cada alternativa es independiente de las demás. En este caso, la tarea del sujeto consiste en elegir la alternativa o alternativas que prefiera o la/s que, en su opinión, refleje mejor aquello que se está valorando. Los inventarios se suelen reducir a una serie de enunciados ante los que el sujeto ha de responder si, para el, son habitualmente verdaderos o falsos; si están en mayor o menor medida presentes o ausentes. No obstante, en la evaluación neuropsiquiátrica y psicológica se utilizan principalmente tres tipos de instrumentos¹.

- 1) *Test psicológicos.*- Son pruebas formadas por un conjunto de proposiciones o ítems (preguntas, estímulos sensoriales, tareas, etc.) susceptibles de valoración, que aplicados a un sujeto permite medir sus rasgos respecto al constructo explorado y evaluar su respuesta mediante comparación con la obtenida en el mismo test por una población típica. Son métodos estandarizados para identificar a un sujeto de forma fiable y válida respecto a la norma de su grupo. Ejemplos: *16 Personality Factors (16 PF)*, *Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI)*, *Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS)*.
- 2) *Escalas de valoración.*- Se basan en las propias respuestas del sujeto evaluado respecto a una serie de enunciados (inventarios) o preguntas (cuestionarios) que tratan de ser reflejo de algún tipo de experiencia, situación, síntoma o emoción relacionadas con el fenómeno que se estudia. Se componen de ítems individuales, cada uno de los cuales describe una característica bien definida del fenómeno evaluado. Son escalas de valoración que suelen permitir un escalamiento acumulativo de sus componentes, permitiendo un puntaje total o parcial y siendo interpretadas estas soluciones a través de un continuo. Esta dimensionalidad cuantitativa nos permite utilizar estos instrumentos para obtener información de la gravedad, severidad, intensidad o magnitud de un determinado fenómeno acaecido o experimentado por el sujeto. Son instrumentos estandarizados que permiten a diversos informantes (clínicos, familiares u observadores entrenados o no entrenados, y al propio evaluado) cuantificar la conducta del paciente en áreas específicas. Ejemplos: *Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)*, *Severity of Dependence Scale (SDS)*, *Beck Depression Inventory (BDI)*, *State Trait Anxiety Inventory (STAI)*.
- 3) *Entrevistas Estructuradas y Semi-estructuradas.*- En general, son entrevistas de exploración (clínica o de otro carácter) estandarizadas mediante control de las preguntas, incluyendo la especificación del tipo de indagación que puede utilizarse y estandarizando la puntuación de respuesta del paciente a través de escalas de valoración como las descritas previamente. Su objetivo es lograr que las respuestas de los entrevistados se ajusten a patrones uniformes de preguntas y sean directamente comparables y reproducibles. La característica principal de las *Entrevistas Estructuradas* es que formalizan totalmente la recogida de datos utilizando un sistema rígido de preguntas cerradas y elección de las secciones o áreas psicopatológicas que se exploran según las respuestas previamente obtenidas, es decir, la elección de las preguntas a realizar se lleva a cabo en función de un árbol lógico de decisión. Este tipo de entrevistas no deja cabida a preguntas abiertas ni a la conducción de la entrevista por parte del entrevistador; existe un guión fijo que es seguido por todos los entrevistadores de igual modo. Estas características permiten que estos instrumentos sean manejados por personal no especialista en psicopatología, lo cual a su vez, permitiría no introducir sesgos valorativos basados en las expectativas del entrevistador a partir del conocimiento clínico que pudiera tener. Por su parte, las *Entrevistas Semi-Estructuradas* tienen un diseño que permiten la incorporación de preguntas abiertas, sobre todo en la parte introductoria de las diferentes secciones de exploración psicopatológica. Aunque las preguntas relativas a las diferentes áreas psicopatológicas (signos y síntomas) mantienen una estructuración en función de agrupaciones nosológicas, el entrevistador es libre de alterar el orden en función del feedback que recibe del entrevistado, en aras a hacer la entrevista más cómoda o explorar lagunas o equívocos. A este respecto, el entrevistado puede flexibilizar el lenguaje para hacer más comprensible la pregunta

al entrevistado. Por todo ello, la formación en psicopatología del entrevistador es necesaria así como el entrenamiento en la utilización de este instrumento. Ejemplos: *Addiction Severity Index (ASI)*, *Personality Disorders Examination (PDE)*, *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)*, *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)*.

Los instrumentos de evaluación psicométrica tratan de sistematizar la medición de los constructos hipotéticos a los que hacen referencia y para los cuales fueron ideados. La medición, por su parte, trata de ofrecer los datos básicos necesarios para que el clínico y/o el investigador puedan poner a prueba sus hipótesis. En virtud de los mismos, y previa aplicación de las pruebas estadísticas oportunas, decidirá sobre la confirmación o rechazo de aquélla a un determinado nivel de probabilidad⁴. Ahora bien, es necesario hacer algunas precisiones. Las pruebas estadísticas actúan sobre la premisa de que los datos que les sirven de base reúnen ciertas características, y no les incumbe a ellas decidir sobre la validez interna de dichos datos. De ahí que pueda ocurrir que, tanto si se llega a confirmar como a rechazar la hipótesis, tal decisión carezca de relevancia si los datos en que se apoya la decisión no representan, al menos a un nivel suficiente, la realidad medida. Dos son, al menos, las condiciones esenciales que prestarán consistencia a tales datos; de una parte, la fiabilidad, es decir, la confianza que podamos conceder a los datos y, de otra, la validez, la concordancia entre lo medido por los instrumentos y la realidad que se desee medir. Por tanto, todo instrumento de medida que se precie ha de reunir una serie de requisitos de calidad métrica y consistencia (tabla 1) cuya aproximación se excede a las posibilidades de este capítulo, pero que invitamos al lector interesado a recurrir a fuentes específicas⁵⁻⁷.

Tabla1. Características de un instrumento de evaluación psicométrica

Según Bergner ⁷	Según Donovan y colaboradores ⁸
<ul style="list-style-type: none"> • Ser apropiado: teóricamente justificable (validez de contenido) e intuitivamente razonable (validez aparente) • Valido y fiable (en su dimensión genérica) • Reproducible • Sensible al cambio • Sus componentes deben ser claramente delimitados, contribuyendo cada uno al total de la escala de forma independiente (validez de constructo), y • Los datos necesarios para el cálculo de la puntuación total o índice han de ser alcanzables en la práctica 	<ul style="list-style-type: none"> • Ser adecuado al problema de salud que se pretende medir; • Válido, en el sentido de ser capaz de medir aquellas características que pretenden medir y no otras; • Preciso, es decir, con un mínimo de error de medida; • Sensible, o sea, capaz de detectar cambios tanto en los diferentes individuos como en la respuesta de un mismo individuo a lo largo del tiempo; • Basado en datos generados por los propios pacientes, y • Aceptado por los pacientes, profesionales sanitarios y por los investigadores.

La selección apropiada de instrumentos de evaluación subjetiva es primordial para cualquier investigación clínica en toxicomanías. Lógicamente deberá usarse aquél que más se adecue a nuestras necesidades, pero existen ciertas guías⁸ para el desarrollo, selección y uso de instrumentos de evaluación, cuyos principios generales serían los siguientes:

1. La variable de medida debe ser relevante para la población a la que va dirigida.
2. Los métodos de evaluación deben ser simples y de fácil acceso y aplicación por los profesionales. Deben ir acompañados de las instrucciones claras de aplicación tanto para los pacientes (en el caso de ser pruebas autoadministrada) como para quienes las apliquen (pruebas heteroadministrada).
3. Respecto a los niveles de medida, o al menos en los puntos clave de la evaluación, han de expresarse ejemplos específicos que actúen como puntos de referencia objetivos. De este modo, aumentaría la fiabilidad interjueces de forma considerable.
4. Es preferible utilizar informadores múltiples ya que de este modo se obtiene una mayor validación del estado y/o conducta del evaluado así como los cambios producidos en el mismo. Las respuestas suelen ser más honestas cuando se sabe que hay varios informadores, y, por otro lado, las discrepancias entre los informadores alertarían al clínico sobre problemas que requerirían más atención.
5. Incluir medidas que permitan contrastar el proceso de cambio.
6. Optar por medidas e instrumentos que reúnan buenas propiedades psicométricas (fiabilidad, validez y sensibilidad al cambio), que estén libres de sesgos de respuesta y que muestren insensibilidad a la influencia de factores situacionales extraños o confusores.
7. La medición de los resultados de las intervenciones ha de verse compensada en términos de coste / beneficio. Reemplazar tiempo de práctica clínica por tareas de evaluación conlleva una pérdida de productividad, por ello se recomienda que se integre la evaluación de resultados dentro del sistema de evaluación general (diagnóstica o psicosocial), de tal modo que los costos en términos de tiempo y esfuerzo de los profesionales se reduzcan en la medida de lo posible.
8. Los resultados de los estudios deben ser comprensibles para todos los interesados; desde los pacientes y sus familiares hasta los profesionales clínicos y los gestores.
9. Las medidas obtenidas han de tener relevancia clínica y ser útiles en la práctica clínica. No sólo tienen que tener importancia en el contexto de la investigación, sino que deben abordar aspectos de la práctica clínica relevantes que guíen o permitan la toma de decisiones a este respecto.
10. Por último, deben ser compatibles con las teorías y la práctica clínica vigentes. Si un instrumento puede ser utilizado desde varios enfoques (p.ej.: logros del tratamiento en personas con adicción y/o con VIH/SIDA en programas de antagonistas y/o agonistas opiáceos a través de indicadores de calidad de vida), permitirá la comparación de distintas aproximaciones terapéuticas.

3. Clasificación de los instrumentos de evaluación clínica en drogodependencias.

Respecto a la clasificación de los instrumentos, ha habido diferentes propuestas^{7,11}, pero en este capítulo sólo nos referiremos a aquella que se aplica en función de las etapas del proceso de valoración-evaluación en la clínica de las drogodependencias.

Entendemos la *evaluación clínica* como un proceso amplio y global que implica distintas aproximaciones valorativas. Millar y colaboradores¹² distinguen en el proceso de evaluación seis funciones distintas pero complementarias entre sí: cribado (*screening*), diagnóstico, valoración, motivación, planificación y seguimiento. Cada una de estas funciones puede cubrirse con la utilización de instrumentos de evaluación específicos.

a) *Instrumentos de cribado (screening).*

El cribado tiene por objetivo la detección de 'probables casos' de abuso o dependencia de sustancias. Suele ser un procedimiento breve y por lo general se efectúa desde los servicios de atención primaria o como parte de programas epidemiológicos. El modelo más tradicional, denominado "hallazgo de casos" o "cribado para la detección del trastorno", consiste en valorar a individuos aparentemente sanos para identificar a aquellos con síntomas iniciales o avanzados de dependencia de sustancias. Existe un gran número de instrumentos de cribado, tanto para población adulta como para adolescentes (tabla 2). Entre los más conocidos están el *CAGE*, el *Cuestionario Breve para Alcohólicos* (CBA o KFA), el *Michigan Alcoholism Screening Test* (MAST) y el *Alcohol Use Disorders Identification Test* (AUDIT); por su parte, el *CAGE-AID* es una adaptación del *CAGE* para el cribado del consumo de otras drogas.

b) *Instrumentos de diagnóstico.*

La segunda función de la evaluación clínica sería el *diagnóstico del caso*, entendido como el procedimiento que lleva a determinar la presencia de síntomas y signos de abuso o dependencia según los criterios nosológicos más aceptados (DSM-IV y CIE-10). Los instrumentos de valoración diagnóstica son protocolos que pretenden operativizar la recogida de información, para determinar la presencia o ausencia de los criterios de inclusión o exclusión definidos para cada trastorno o entidad nosológica, mediante preguntas estandarizadas que facilitan la valoración de existencia de signos, síntomas y rasgos y su significación clínica. En tanto que facilitadores de la información, constituyen un medio y no un fin diagnóstico; es decir, ningún instrumento diagnóstico por sí mismo es capaz de producir juicios diagnósticos, ya que esta facultad sólo puede ser emitida por un experto en función de toda la información disponible y de su saber y experiencia. A este grupo de instrumentos (tabla 2) pertenecerían la *Diagnostic Interview Schedule* (DIS), la *Composite International Diagnostic Interview* (CIDI) y su módulo de drogas, la *CIDI-SAM*, la *Structured Clinical Interview for DSM-III-R* (SCID-R) y el *Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry* (SCAN). No relacionadas estrictamente con el diagnóstico, pero sí con la gravedad de la dependencia se hallarían el *Severity of Dependence Scale* (SDS) y el *Leeds Dependence Questionnaire* (LDQ).

c) *Instrumentos para la evaluación de los problemas relacionados con el consumo.*

Estos instrumentos pretenden hacer una estimación del grado de afectación que el consumo de sustancias ha producido sobre un conjunto de dimensiones o áreas de funcionamiento del sujeto como el estado general de salud, problemas laborales, familiares, legales, psicológicos, calidad de vida, etc. Los más representativos (tabla 2): el *Addiction Severity Index* (ASI.), el *Opiate Treatment Index* (OTI), el *Maudsley Addiction Profile* (MAP) y el *Individual Assessment Profile* (IAP).

d) *Instrumentos para el diagnóstico de la comorbilidad psiquiátrica.*

Dentro de este grupo incluiríamos las entrevistas clínicas estructuradas y semiestructuradas que ya vimos en el apartado "b", pero en sus versiones completas (DIS, CIDI, SCID-R, y SCAN). La ventaja de estos instrumentos es su *exhaustividad*, pues permiten definir la presencia de los diferentes trastornos psiquiátricos que pudiera tener el sujeto, además de los relacionados con el consumo de drogas. Sin embargo, su aplicación en el caso concreto de la evaluación de la comorbilidad psiquiátrica en pacientes con dependencia de sustancias, presenta el inconveniente de la *mutua exclusión*. Es decir, evalúa cada diagnóstico independientemente de forma que difícilmente se puede precisar si un trastorno psiquiátrico es previo (primario) o es drogoinducido. Para soslayar esta cuestión tendríamos que tener en cuenta el perfil de consumo del sujeto y la relación de cada trastorno con dicho perfil, ya que para el diagnóstico de patología dual, tan importante es el instrumento como el procedimiento de evaluación. De todas formas, algunos de estos instrumentos ya venían presentando problemas en esta aplicación. Así, la *Diagnostic Interview Schedule* (DIS) tendía a sobrediagnosticar trastornos psiquiátricos en pacientes con abuso o dependencia del alcohol y el SCID presentaba un grave problema; la falta de estabilidad temporal y de fiabilidad test-retest de los trastornos psiquiátricos comórbidos.

Recientemente ha sido validada en nuestro país por el grupo de la Dra. Torrens la versión española de un instrumento de nueva generación diseñado específicamente para el diagnóstico de comorbilidad y patología dual: el *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders* (PRISM). Se trata de una entrevista semiestructurada que evalúa los trastornos de los ejes I y II del DSM-IV más prevalentes en la población drogodependiente. Comienza con el diagnóstico de los trastornos relacionados con sustancias y con el establecimiento de una línea evolutiva de los patrones de consumo, de forma que los síntomas y síndromes psiquiátricos que pudiera presentar el paciente se contrastan constantemente con dicha línea con objeto de establecer si son trastornos primarios o drogoinducidos. Muy posiblemente, el PRISM puede llegar a convertirse en un instrumento de referencia para el diagnóstico de patología dual, al menos para la investigación.

Por otra parte, dentro de este grupo, también cabe mencionar un conjunto de escalas específicas y las secciones correspondientes de los instrumentos multidimensionales que miden el estado psicológico relacionado con el consumo de sustancias (p.ej.: GHQ-28, SCL-90, etc.). Si bien suelen ser escalas dimensionales de afectación global, su propósito no es estrictamente el establecimiento de categorías diagnósticas comórbidas, pero permiten una estimación de la manifestación e intensidad de determinados síntomas y síndromes.

e) *Instrumentos para la evaluación de los aspectos motivacionales y disposicionales.*

Dentro de este epígrafe englobaríamos a un conjunto de instrumentos para la evaluación de atributos cognitivos y cognitivo-conductuales relacionados con la dependencia. Una gran parte de los instrumentos de medida en drogodependencias pertenece a este grupo. Entre los aspectos a evaluar están los siguientes: estadios de cambio, motivación para el cambio, balance decisonal, expectativas de autoeficacia, nivel de competencia situacional ante situaciones de riesgo, análisis de los episodios de recaídas, etc. Baste citar entre otros el *University of Rhode Island Change Assessment* (URICA), el *Situational Confidence Questionnaire* (SCQ), y el *Drug-Taking Confidence Questionnaire* (DTCQ).

Tabla 2.- Relación de Instrumentos de Evaluación utilizados en Drogodependencias adaptados al español y Áreas de Evaluación.

Siglas	Denominación	Referencia bibliográfica de localización en español	Screening	Diagnóstico	Planificación del tratamiento	Medida de Severidad	Evaluación de resultados
ACQ	Alcohol Confidence Questionnaire (Cuestionario de Confianza hacia el Alcohol)	Vinós I, Llorens J, Azúa HM. ACQ: Un instrumento que permite conocer la autoeficacia para resistir el deseo de beber en situaciones de riesgo. <i>Adicciones</i> 1997; 9(2): 209-211.			**		*
APQ	Alcohol Problems Questionnaire (Cuestionario de Problemas relacionados con Alcohol)	Mérez M, Gual A, Pelayo N. SADIQ y APQ. Validación de dos test para evaluar la gravedad del alcoholismo. <i>Adicciones</i> 1997; 9(4): 307-328.	*			**	*
ASI	Addiction Severity Index (Índice de Severidad de la Adicción)	González-Saiz F, et al. Estudio de fiabilidad y validez de la versión española de la entrevista clínica Addiction Severity Index (ASI). En: Escarpí I, González-Saiz F. Instrumentos de evaluación en drogodependencias, 271-307. Madrid: Aula Médica, 2001.	*		*	**	**
ADMET	Alcohol Use Disorders Identification Test (Problemas de Identificación de Dependencias por Uso de Alcohol)	Kobak G, Barranco J, Ceballos MC, Sando-Domingo J. Validez de la prueba para la identificación de trastornos por uso de alcohol (ADMET) en atención primaria. <i>Revista Clínica Española</i> 1998; 198(1): 11-14.	**	*		**	
AUR-R	Alcohol Use Inventory - Revised (Inventario del Uso de Alcohol -Revisado)	Farina F. Clínica psiquiátrica de la dependencia alcohólica. En: Soler PA, Farina F, Reina F. (Eds). Trastornos por dependencia de alcohol. Conceptos actuales, 137-158. Madrid: Laboratorios Delagrange, 1988.			**		*
HD-AH	Habilidad Decisional para Adictos a la Heroína	Tajada A, Tajada J. El modelo transaccional de Prochaska y DiClemente: Un modelo dinámico del cambio en el ámbito de las conductas adictivas. En: Graña JL. (Ed). Conductas adictivas: Teoría, evaluación y tratamiento, 1-43. Madrid: Debate, 1994.			**		
CAGE	Cutting down, Annoyance by criticism, Guilty feelings, Eye-openers	Rodríguez-Martin A, Navarro KM, Viciano C, Pizarro E. Validez de las cuestionarios EPA (CHA) y CAGE para el diagnóstico del alcoholismo. <i>Drugs Alcohol</i> 1986; 11: 132-139.	*				
CHA KFA	Karlsbergkvalitetstest (Cuestionario Breve para Alcohólicos -CHA)	Rodríguez-Martin A, Navarro KM, Viciano C, Pizarro E. Validez de las cuestionarios EPA (CHA) y CAGE para el diagnóstico del alcoholismo. <i>Drugs Alcohol</i> 1986; 11: 132-139.	*			*	
CHI	Cuestionario de Hábitos de Alimentación	García-González R, Alonso-Suarez M. Evaluación en programas de prevención de recaídas. Adaptación española del Inventario de Hábitos de Alimentación (CHI) de Litman en dependientes de alcohol. <i>Adicciones</i> 2002; 14 (4): 431-443.			**		

Tabla 2.- Relación de Instrumentos de Evaluación utilizados en Drogodependencias adaptados al español y Áreas de Evaluación (Continuación).

Siglas	Denominación	Referencia bibliográfica de localización en español	Screening	Diagnóstico	Planificación del tratamiento	Medida de Severidad	Evaluación de resultados
CCQ	Casario-Casario Questionnaire (Cuestionario Casario de Consumo)	Pérez de los Cobos I, Tejedor A, Tejedor J. Instrumentos clínicos para la evaluación de la dependencia de alcohol. Barcelona: Ars Médica, 2003.			*	**	*
CEEP	Criterios de Evaluación del Esguimento en Alcohólicos	Costaño P, García-González R, Pita MD, Naval-Martinez MD. Tratamiento de alcohólicos en un programa comunitario. Resultados a 6 meses, 1 año y 2 años. Adicciones 1993; 7(2): 165-177.		*	**		
CEB	Cuestionario sobre Deseo de Beber	Krasner-González M. Evaluación del deseo de beber en alcohólicos. Tesis Doctoral, Universidad Complutense, Madrid 2001. www.elsecretohistoria.com/instrumentos_alcoholismo.asp			**	*	*
CEGA-AR	Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol - Revised (Escala de severidad del síndrome de abstinencia de alcohol - Revisada)	Krasner-Larrea JM et al. Instrumentos e indicadores para la evaluación de los parámetros de desintoxicación / abstinencia suprayendo a sustancias. En Krasner I, González-Saiz F. Instrumentos de evaluación en drogodependencias, 149-185. Madrid: Ars Médica, 2003.				**	*
CEGA-B	Clinical Institute Withdrawal Assessment for Benzodiazepines (Escala de severidad del síndrome de abstinencia de benzodiazepinas)	Krasner-Larrea JM et al. Instrumentos e indicadores para la evaluación de los parámetros de desintoxicación / abstinencia suprayendo a sustancias. En Krasner I, González-Saiz F. Instrumentos de evaluación en drogodependencias, 149-185. Madrid: Ars Médica, 2003.				**	*
CJ	Cuestionario de Jellinek	Franco F. Clínica psicosocial de la enfermedad alcohólica. En Soler PA, Franco F, Reina F. (Eds). Tratados por dependencia de alcohol. Conceptos actuales, 137-158. Madrid: Laboratorios Delagrange, 1988.	*	**		*	
CMES	Circumstances, Motivation, Readiness and Suitability (Escala de circunstancias, motivación, estar listo y conveniencia para el tratamiento en drogodependencia)	González-Saiz F, et al. La motivación y las actitudes ante el tratamiento como predictores del alcoholismo grave: un estudio terapéutico. Datos preliminares de la adaptación de la escala CMES. V Encuentro Nacional sobre Drogodependencias y su Política Comunitaria, 188-121. Cádiz, 1998. Base de datos ECMDDA: http://ondas.cesrddc.org/ndc/ndc/treatment/Escala/escala_cmba			**		
CESA	Casario Selective Severity Assessment (Evaluación de la Gravedad Selectiva para el Consumo)	Pérez de los Cobos I, Tejedor A, Tejedor J. Instrumentos clínicos para la evaluación de la dependencia de alcohol. Barcelona: Ars Médica, 2003.			*	**	*

Tabla 2.- Relación de Instrumentos de Evaluación utilizados en Drogodependencias adaptados al español y Áreas de Evaluación (Continuación).

Siglas	Denominación	Referencia bibliográfica de localización en español	Cribado	Diagnóstico	Planificación del tratamiento	Medida de Severidad	Evaluación de resultados
CSEPA	Continuación de Soporte Social en Pacientes Alcohólicos	Gujarín A, Martínez-Vila M, Salazar M. Evaluación del soporte social en pacientes alcohólicos. <i>Adicciones</i> 1990; 2 (3): 173-180.			**	*	*
CVRSD	Calidad de Vida Relacionada con la Salud en Drogodependencias	Lacort-Rojas O, Rojas AI, Pérez C. (2006). Construcción de un Test para medir la Calidad de Vida Relacionada con la Salud Específica para Drogodependencias. <i>Comunicación para la Igualdad y Bienestar Social, Junta de Andalucía</i> .			*	*	**
DTICQ	Drug Taking Confidence Questionnaire (Cuestionario de Confianza ante Situaciones de Abuso de Consumo de Drogas)	Lluchena I, et al. Validación del cuestionario de confianza ante situaciones de riesgo de consumo de drogas-líquidas (DTICQ-E) en población española. En Krumpal I, González-Saiz F. <i>Instrumentos de evaluación en drogodependencias</i> , 431-479. Madrid: Aula Médica, 2002.			**		*
DTES	Drug Taking Evaluation Scale (Cuestionario Evaluación Uso de Drogas)	Vilalta J. DTES. Una escala para evaluar los trastornos por uso de alcohol. <i>Anales de Psiquiatría</i> 1987; 3: 128-134.	*			**	*
DUSE	Drug Use Screening Inventory (Inventario de Detección del Uso Drogas)	Díaz-Alvarez A, Sarril-Expósito L. Validación del 'Drug Use Screening Inventory' (DUSE) en la población adolescente de Costa Rica. <i>Adicciones</i> 1994; 6(3): 277-289.	**		*		
EIDA	Escala de Intensidad de Dependencia al Alcohol	Kobak R, Hesse H, Santo Domingo J. Validación de la escala de la intensidad de la dependencia al alcohol (EIDA). <i>Psiquiatría Biológica</i> 1998; 3, supl 1: 44-47.		*		**	*
EuropaSI	European adaptation of Addiction Severity Index (Índice de Severidad de la Adicción - Adapt. Europea)	Bolan I, González G-Partida MP, Wallace H. <i>Adaptación Europea del Addiction Severity Index</i> . Universidad de Oviedo, Depto de Medicina, <i>Ana de Psiquiatría</i> ; 1993.	*		**	**	**
IDE-100	Inventory of Drinking Situations (Inventario de Situaciones de Bebida)	www.alcoholismotratamiento.com/Guia%20de%20evaluacion.asp			**	*	*
EC-AH	Escalas de Procesos de Cambio para Adictos a la Heroína	Tajón A, Tajón J. El modelo transaccional de Prochaska y DiClemente: Un modelo dinámico del cambio en el ámbito de las conductas adictivas. En García H. (Ed). <i>Conductas adictivas: Teoría, evaluación y tratamiento</i> , 1-43. Madrid: Delacorte, 1994.			**		*
ESCA	Entrevuestario Sistemático de Consumo de Alcohol	Gual A, Castel M, Segura L et al. El ESCA (Entrevuestario Sistemático de Consumo Alcohólico), un nuevo instrumento para la identificación precoz de trastornos de riesgo. <i>Med Clin (Barc)</i> 2001; 117: 883-885.	**				

Tabla 2.- Relación de Instrumentos de Evaluación utilizados en Drogodependencias adaptados al español y Áreas de Evaluación (Continuación).

Siglas	Denominación	Referencia bibliográfica de localización en español	Screening	Diagnóstico	Planificación del tratamiento	Medida de Severidad	Evaluación de resultados
LDQ	Levels Dependence Questionnaire (Cuestionario de Dependencia de Levels)	González-Seis F, Salvador-Casilla I. Análisis de fiabilidad y validez de la versión española de la escala Levels Dependence Questionnaire (LDQ) en una muestra de pacientes con dependencia a opiáceos. <i>Revista Española de Drogodependencias</i> 1999; 24(1): 46-60.		*	*	*	
MALT	Michigan Alcoholism Test (Prueba de Alcoholismo de Michigan)	Rodríguez-Muñoz A. El diagnóstico del alcoholismo a través de cuestionarios. Barcelona, APLA, Poma Informativa 1986, nº 1.	**			*	
MAP	Michigan Addiction Profile (Perfil de Adicción de Michigan)	Fernández C, Torres MA. Evaluación de resultados del tratamiento: El Michigan Addiction Profile (MAP). En Izquiero I, González-Seis F. Instrumentos de evaluación en drogodependencias, 387-402. Madrid: Aula Médica, 2001.	*		*	**	**
MAST	Michigan Alcoholism Screening Test (Prueba de Detección del Alcoholismo de Michigan)	Hellstromer I, Arfvid J. Utilidad del Michigan Alcoholism Screening Test (MAST) en la evaluación del alcoholismo. En Rodríguez-Palán F, Sierra-López A (Eds). La investigación epidemiológica de las drogodependencias, 113-125. Las Palmas: KEPSS Ediciones, 1995.	**			*	
OCDS	Opioid Compulsive Drinking Scale (Escala de Detección Observativa-Compulsiva)	Kobak G, López-Seis M. Validación del cuestionario sobre las compulsiones obsesivo-compulsivas de tabique en alcoholismo español. <i>Adicciones</i> 1999; 11(1): 7-15			*	**	
OPI	Opiate Treatment Index (Índice de Tratamiento de Opiáceos)	González-Seis F, et al. Estudio de validez y fiabilidad de la versión española de la subescala clínica Opiate Treatment Index (OPI). En Izquiero I, González-Seis F. Instrumentos de evaluación en drogodependencias, 389-399. Madrid: Aula Médica, 2001.	*		**	**	**
OPPS / SOOPS	Opiate Withdrawal Scale / Short Opiate Withdrawal Scale (Escala de abstinencia de opiáceos)	Krauss-Lacroix M et al. Instrumentos e indicadores para la evaluación de los parámetros de desintoxicación / abstinencia supervinada a opiáceos. En Izquiero I, González-Seis F. Instrumentos de evaluación en drogodependencias, 149-165. Madrid: Aula Médica, 2001.				**	*
RPI	Reactivity de Situaciones Precipitantes de Resaca	Santos M, García R. Adaptación española del Reactivity de Situaciones Precipitantes de Resaca (RPI) en dependientes de alcohol. <i>Psicología Conductual</i> 2002; 16 (2): 329-342.			**	*	
SADQ	Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (Cuestionario de Severidad de la Dependencia Alcohol)	Misner M, Gual A, Palau N. SADQ y APQ. Validación de dos test para evaluar la gravedad del alcoholismo. <i>Adicciones</i> 1997; 9(4): 307-328.		**		**	

Tabla 2.- Relación de Instrumentos de Evaluación utilizados en Drogodependencias adaptados al español y Áreas de Evaluación (Continuación).

Siglas	Denominación	Referencia bibliográfica de localización en español	Cribado	Diagnóstico	Planificación del tratamiento	Medida de Severidad	Evaluación de resultados
SADQ	Severity of Alcohol Dependence Questionnaire (Cuestionario de Severidad de la Dependencia Alcohólica)	México M, González A, Palau N. SADQ y APQ. Validación de dos test para evaluar la gravedad del alcoholismo. Adicciones. 1997; 9(4): 307-328.		**		**	
SCAN	Schedule for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (Cuestionario Evaluación Clínica Neuropsiquiátrica)	MEDTOD. Vázquez-Barquero JL. SCAN: Cuestionario para la evaluación clínica en Neuropsiquiatría. Adaptación al español. Madrid: Meditor, 1993.		**			
SCID	Structural Clinical Interview for DSM-III-R (Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-III-R)	Frost MR, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Guía del usuario de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos del Eje I del DSM-IV- SCID-I. Barcelona: Masson; 1998.		**			
	Structural Clinical Interview for DSM-IV (Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV)	Frost MR, Spitzer RL, Gibbon M, et al. Guía del usuario de la Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV- SCID-II. Barcelona: Masson; 1998.					
SDS	Severity of Dependence Scale (Escala de Severidad de la Dependencia)	González-Ruiz F, Salvador-Carulla L. Estudio de fiabilidad y validez de la versión española de la escala Severity of Dependence Scale (SDS). Adicciones 1998; 10(3): 223-232.		*		**	
SF-36	Medical Outcomes Study	Alonso J, et al. Cuestionario de Salud SF-36 y Cuestionario de Salud SF-12. BiblioPRO. Instituto Municipal de Investigaciones Médicas, Barcelona. http://www.imim.es/sf36 .				*	**
SF-12	Short Form SF-12 (Versión abreviada de Salud SF-36)					*	**
TTT	Test de Tolerancia de Fagerström	Salerno S, Santoro-Ruiz CA. Historia clínica del tabaquismo. Pneumología del Tabaquismo 2000; 2(1): 33-44.			**	*	*

Al igual que ha ocurrido en el área de la evaluación neuropsiquiátrica, ha sido tal el desarrollo de instrumentos de valoración en drogodependencias, que el Instituto Nacional sobre Abuso de Alcohol y Alcoholismo de EE.UU. (NIAAA - National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism) ha reunido en un banco de datos (accesible en <http://silk.nih.gov/niaaa1/publication>) un total de 112 instrumentos de evaluación utilizados exclusivamente en el tratamiento del alcoholismo, clasificados en función de la utilidad de evaluación para el que pueden ser requeridos: screening, diagnóstico, evaluación de la conducta de bebida, planificación del tratamiento, evaluación del tratamiento y del proceso, y evaluación de resultados. Al final del capítulo, se ofrecen varias direcciones electrónicas donde pueden localizarse bancos de instrumentos facilitados por distintas instituciones.

En la tabla 2 se listan un conjunto de 41 instrumentos de evaluación psicométrica específicos para su utilización en drogodependencias para cada uno de los cuales se ofrece la localización del instrumento completo en lengua española y el área de evaluación en el que puede ser utilizado. Para una aproximación más completa sobre el este tema recomendamos al lector interesado la consulta de la obra 'Instrumentos de evaluación en Drogodependencias'⁷.

4. Referencias.

1. Clarkin JF, Hurt SW, Mattis S. Evaluación psicológica y neuropsicológica. En Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. (Eds.). Tratado de Psiquiatría, 259-289. 2ª Edición. Barcelona: Ancora; 1997.
2. Iraurgi I. Instrumentos de evaluación diagnóstica en alcoholismo. En García-Usieto E, Mendieta S, Cervera G, Fernández-Hermida JR (Eds). Manual SET de Alcoholismo, 327-357. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2003.
3. Iraurgi I, González Saiz F. Instrumentos de evaluación psicométrica en drogodependencias. En Pérez de los Cobos JC, Valderrama JC, Cervera G, Rubio G (Eds). Tratado SET de Trastornos Adictivos, 107-115. Madrid: Editorial Médica Panamericana, 2006.
4. Iraurgi I. Cuestiones metodológicas en la evaluación de resultados terapéuticos. Trastornos Adictivos 2000; 2: 99-113.
5. Nunnally JC, Bernstein IJ. Teoría psicométrica. 3ª edición. Méjico: McGraw Hill; 1995.
6. Muñiz J. Teoría clásica de los tests. Madrid: Pirámide; 1998.
7. Iraurgi I, González Saiz F. Instrumentos de Evaluación en Drogodependencias. Madrid: Aula Médica; 2002.
8. Newman FL, Carpenter D. Guidelines for selecting psychological instruments for treatment outcomes assessment. En Clarkin LJ, Riba MB, Oldham JM. (Eds). Psychological and biological assessment at the turn of the century. Washington DC: American Psychiatric Press; 1997.
9. Bergner M. Measurement of health status. Medical Care 1985; 23: 696-704.
10. Donovan K, Sansón-Fisher RW, Redman S. Measuring quality of life in cancer patients. Journal of Clinical Oncology 1989; 7: 959-968.

11. Salvador L, Romero C., González-Saiz F. Guías para la descripción y la selección de instrumentos de evaluación en psiquiatría. En: Bulbena A, Berrios GE, Fernández-de-Larrinoa P. (Eds.). *Medición clínica en Psiquiatría y Psicología*, 15-31. Barcelona: Masson; 2000.
12. Miller ER, Westerberg VS, Waldron HB. Evaluating alcohol problems in adults and adolescents. En Hester RK, Miller WR. (Eds.). *Handbook of Alcoholism Treatment Approaches. Effective Alternatives*. Massachusetts: Allyn & Bacon; 1995.

5. Publicaciones y direcciones electrónicas específicas sobre instrumentos

Publicaciones

- Bobes J, G-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 3ª edición. Barcelona: Ars Médica, 2004.
- G-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Bousoño M, Bobes J. Evaluación de la impulsividad. Barcelona: Ars Médica, 2005.
- Iraurgi I, González-Sáiz F. Instrumentos de Evaluación en Drogodependencias. Madrid, Aula Médica, 2002.
- Jiménez M, Rubio G. Instrumentos de evaluación en adicciones: Alcohol y heroína. Grupo Bristol-Myers Squibb. Accesible electrónicamente en: www.abusodesustancias.com/instrumentos_evaluacion.asp
- Pérez de los Cobos J, Tejero A, Trujols J. Instrumentos clínicos para la evaluación de la dependencia de cocaína. Barcelona: Ars Médica, 2003.
- Rodríguez-Martos A. El diagnóstico del alcoholismo a través de cuestionarios. Barcelona, APTA, Fons Informatiu, nº 2, 1986.

Direcciones electrónicas

Addiction Research Foundation (ARF): [http:// www.arf.org](http://www.arf.org)

European Monitoring Center for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA): www.emcdda.org

National Institute of Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA): silk.nih.gov/niaaa1/publicacion

National Institute on Drug Abuse (NIDA): www.nida.nih.gov

CAPÍTULO 9.

ANÁLISIS DE RESULTADOS: INTRODUCCIÓN A LAS TÉCNICAS ESTADÍSTICAS.

Noelia Llorens Aleixandre¹, Amparo Sánchez Máñez², Víctor Agulló Calatayud.³

1. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero. Universitat de Valencia-CSIC.
2. Delegación Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Unidad de Sistemas de Información y Documentación.
3. Departamento de Sociología y Antropología Social. Universitat de Valencia.

1. Introducción.

La Estadística es la ciencia que recoge, ordena y analiza los datos de una muestra (estadísticos), extraída de cierta población, y que, a partir de esa muestra, valiéndose de la teoría de la probabilidad, se encarga de hacer inferencias acerca de la población (parámetros). Entre sus funciones generales se encuentran las siguientes:

- a) Resumir los datos y extraer la información relevante de los mismos.
- b) Buscar y evaluar los modelos y pautas que ofrecen los datos, pero que se encuentran ocultos por la inherente variabilidad aleatoria de los mismos.
- c) Contribuir al diseño eficiente de experimentos y encuestas.
- d) Facilitar la comunicación entre los científicos, ya que siempre será más fácil comprender la referencia a un procedimiento estándar.

Existen dos ramas principales de la estadística:

- La estadística Descriptiva, utilizada para resumir y hacer comprensibles los datos obtenidos de una investigación, permite obtener de un conjunto de datos conclusiones sobre si mismos, no sobrepasando el conocimiento proporcionado por estos.
- La estadística Inferencial, utilizada para sacar conclusiones, que basadas en los datos obtenidos durante la investigación, tienen una significancia que va más allá de los mismos. Es el conjunto de técnicas que se utiliza para obtener conclusiones que sobrepasan los límites del conocimiento aportado por los datos, busca obtener información de un colectivo mediante un metódico procedimiento del manejo de datos de la muestra. Permite hacer generalizaciones, pero para que éstas sean válidas, la muestra debe ser representativa de la población y la calidad de la información debe ser controlada.

2. Datos: clasificación y presentación.

Los datos se describen en términos de variables, que definen una característica o propiedad que ayuda a diferenciar los sujetos de una muestra. El nivel de medición de las variables de una investigación, determina en gran medida el tipo de procedimiento estadístico que puede ser aplicado. Una distinción básica se traza entre variables numéricas, que son variables cuyos niveles son valores numéricos que representan conceptos básicos de la investigación aplicada y variables categóricas, que son variables cuyos niveles (o categorías) no son valores numéricos, no tienen sentido cuantitativo y representan magnitudes cualitativas de los objetos.

Las variables numéricas pueden diferenciarse en Discretas, únicamente toman valores enteros (por ejemplo, número de hijos) y Continuas, toman los valores intermedios entre dos valores enteros (por ejemplo, altura). Por su parte las variables Categóricas pueden diferenciarse en Nominales, definen alguna cualidad que posee el sujeto y que produce niveles o categorías no ordenadas (por ejemplo, raza), y en Ordinales, que produce niveles o categorías ordenadas y mutuamente excluyentes (por ejemplo, el grado de dolor). Dentro de las Nominales si únicamente pueden tomar dos valores hablamos de Binarias o Dicotómicas (por ejemplo: sexo).

3. Análisis exploratorio de los datos.

El análisis exploratorio es un primer paso esencial en cualquier investigación, este análisis permite detectar errores en los datos, cumplimiento de los supuestos de normalidad, independencia, etc...Este análisis incluiría las representaciones gráficas y los análisis descriptivos de los datos.

Tanto los métodos gráficos como los análisis descriptivos permiten el reconocimiento de la estructura y los patrones de los datos, la exploración de las relaciones entre variables, el descubrimiento de errores y la necesidad de transformar los datos.

En general el análisis exploratorio de los datos permite resumirlos, identificando las propiedades que indicaran el análisis estadístico adecuado.

Representaciones gráficas.

Se llaman gráficas a las diferentes formas de expresar los datos utilizando los medios de representación que proporciona la geometría.

Las gráficas son útiles porque ponen en relieve y aclaran las tendencias que no se captan fácilmente en una tabla, ayudan a estimar valores con una simple ojeada y brinda una verificación gráfica de la veracidad de las soluciones.

Diagrama de barras: Escala horizontal discreta. Las barras representan las categorías de una variable nominal u ordinal. La altura de la barra representa la frecuencia de la categoría. Las barras se separan para poner de relieve la falta de continuidad. En el gráfico 1, se ha presentado la variable "Consume alcohol" (Variable categórica binaria).

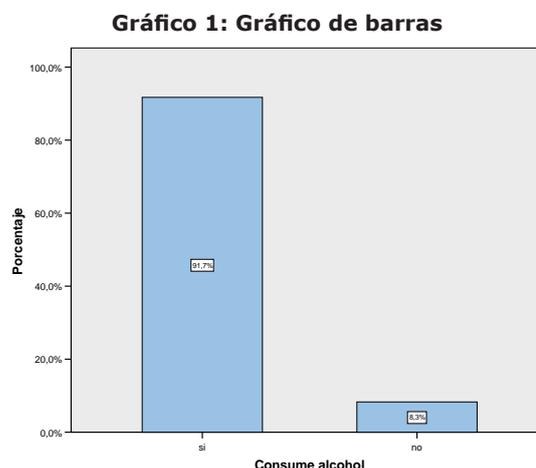


Diagrama de sectores: La superficie de un círculo se divide en sectores cuyas áreas son proporcionales a las frecuencias o porcentajes de las categorías que representan. El número de sectores debe estar entre 3 y 10 para una fácil interpretación. En el gráfico 2 se muestra la presentación de la variable "Estado civil" (variable nominal).

Gráfico 2: Gráfico de sectores

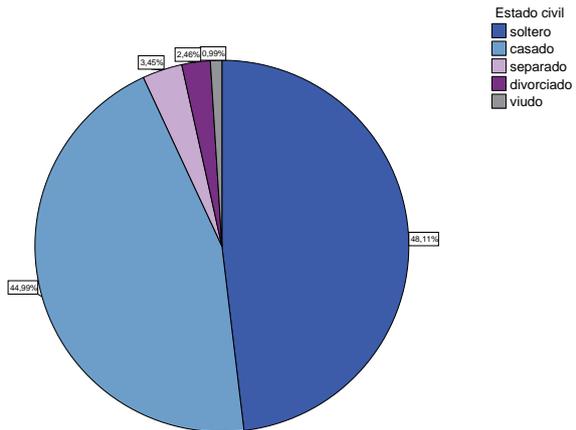
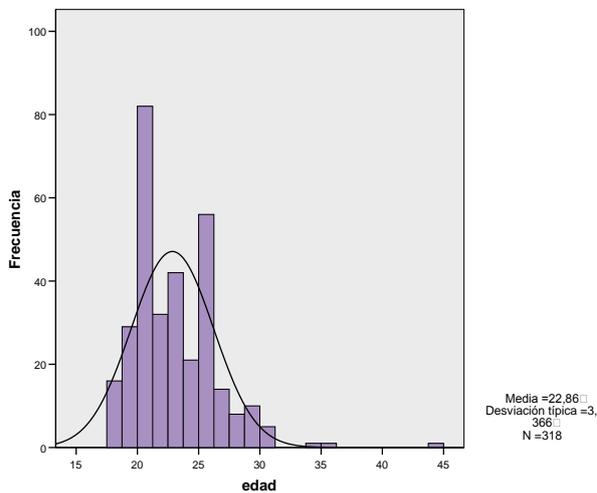


Gráfico 3: Histograma

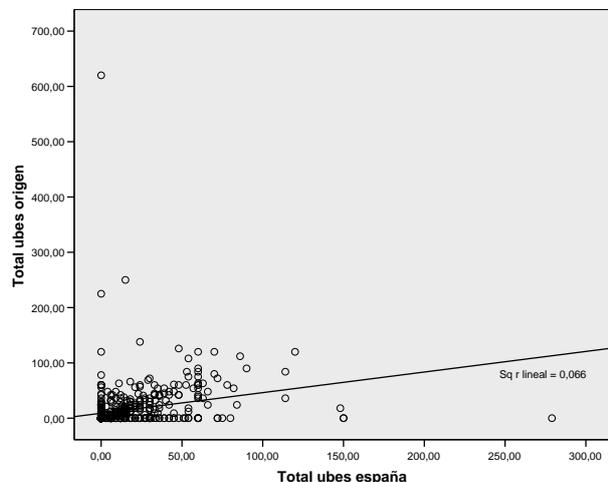


Histograma: representación gráfica de una distribución de frecuencias de una variable continua. El eje de las abscisas representa los intervalos de la variable y en el eje de las ordenadas las frecuencias de cada clase. El histograma se construye dibujando barras contiguas que tienen como base la amplitud de cada intervalo y como alturas las frecuencias relativas. El gráfico 3 muestra la distribución de frecuencias de la variable edad, la línea representa la distribución normal.

Diagrama de dispersión: Conjunto de puntos que representan valores diferentes emparejados para un mismo individuo. Se aplica a variables cuantitativas que varían conjuntamente y que están medidas en escalas de medición continua. En el gráfico 4 se muestra la relación en el consumo de alcohol de una misma muestra en dos lugares diferentes.

La observación de este gráfico permite detectar la existencia de varios valores extremos que requieren ser analizados antes de continuar con los análisis.

Gráfico 4: Diagrama de dispersión



Análisis descriptivos.

En la tabla 1 se resume los principales índices para la descripción de una variable.

Tabla 1: Índices para la descripción de una variable

<p>Índices de Localización (Tendencia central)</p> <p>Proporcionan un valor que representa al conjunto de las observaciones.</p> <p>Media aritmética Mediana Moda</p>	<p>Índices de variabilidad o dispersión</p> <p>Miden la distancia del conjunto de observaciones a un valor central (media).</p> <p>Variancia, Desv. estándar, Desv. media, Error est. de la media, Amplitud</p>
<p>Índices de forma</p> <p>Permiten estudiar las características de la distribución de datos respecto a la normal.</p> <p>Asimetría (G1 y g1) Apuntamiento (G2 y g2) Errores estándar de los índices</p>	<p>Índices de posición</p> <p>Los cuantiles permiten posicionar un sujeto respecto al conjunto de la distribución.</p> <p>Cuantiles: Cuartiles, Deciles y Percentiles.</p>

Medidas de Tendencia Central.

Proporcionan un valor que representa al conjunto de las observaciones.

Media aritmética: Suma de todos los valores que forman el conjunto de observaciones dividida entre el número total de observaciones del conjunto. Puede verse muy influida por valores extremos en muestras pequeñas, por ello se dice que no es robusta y en ocasiones es más adecuado utilizar la mediana o la moda.

Mediana: Valor central, que deja por debajo de sí el 50% de los casos en la variable. Su valor no se ve afectado por valores extremos, por ello es el mejor índice cuando los datos están muy dispersos.

Moda: Es el valor que se presenta con mayor frecuencia en un conjunto de observaciones. Puede existir más de una moda en un conjunto de observaciones.

Ej.: Datos de la variable edad de un grupo de sujetos que forman parte de una investigación.

25, 30, 32, 28, 29, 55, 32

Tabla 2: Índices de tendencia central

N	Válidos	7
	Perdidos	0
Media		33
Mediana		30
Moda		32
Suma		231

En las medidas de tendencia central mostradas en la tabla 2, se observa como la mediana no se ve afectada por el valor extremo 55, mientras que si lo está la media. La moda corresponde al valor que más se repite en la muestra, el 32. En la tabla 3 se muestran los valores de los dos índices al eliminar el valor 55, se puede observar como el cambio en la media es considerable mientras que en la mediana el cambio es mínimo, mostrándose así la influencia que un valor extremo puede tener en la media.

Tabla 3: Índices de tendencia central

N	Válidos	6
	Perdidos	1
Media		29,33
Mediana		29,5

Medidas de variabilidad.

Las medidas de tendencia central no indican la relación de un dato con los otros, es necesario para ello las medidas de variabilidad o dispersión. Estas medidas hacen referencia a como están concentrados los valores (tabla 4). Solo el conocimiento de un estadístico de tendencia central no aclara o define toda la distribución, además que no existe un valor de tendencia central ideal, por lo que es significativo tener una idea de la dispersión de los valores y determinar si es mucha o poca alrededor de la media, pues si la variación es muy grande entonces esta medida de tendencia central no es buena selección como valor representativo.

Tabla 4: Índices de variabilidad

N	Válidos	7
	Perdidos	0
Error típ. de la media		3,780
Desv. típ.		10,000
Varianza		100,000
Rango		30
Mínimo		25
Máximo		55

Amplitud o Rango: diferencia entre el valor mínimo y el valor máximo de una distribución. El rango o recorrido da una idea del grado de variación que ocurre en la muestra, pero con frecuencia los resultados pueden ser engañosos, pues este depende de los valores extremos e ignora la variación de las demás observaciones. Está afectado por valores extremos.

Recorrido intercuartil: contiene el 50% central de una distribución. Corresponde a la diferencia entre el primer y el tercer cuartil. Los cuartiles dividen la distribución de los datos en cuatro partes iguales. El segundo cuartil coincide con la mediana. (tabla 5). Cuando aumenta la dispersión de una distribución de frecuencias, se amplía la distancia entre los cuartiles, por lo que esta distancia puede usarse como base de una medida de variabilidad.

Varianza: promedio de los cuadrados de todas las variaciones respecto a la media.

Desviación típica o estándar: Raíz cuadrada de la varianza. Medida de la dispersión de los datos alrededor de la media, se calcula a partir del valor de cada individuo respecto a la media. Una desviación típica pequeña indica homogeneidad en los valores mientras que una desviación típica grande puede estar indicando mucha dispersión de los datos.

Coefficiente de variación: El coeficiente de variación es igual a la desviación típica dividida por la media. Es una medida de variabilidad relativa y no tiene unidades. Cuando las variables están medidas en diferentes unidades, el coeficiente de variación permite comparar dos desviaciones típicas.

Índices de forma: Permiten estudiar las características de la distribución de datos respecto a la distribución normal. La tabla 5 muestra los índices para la muestra del ejemplo.

Asimetría: Medida del grado en el cual la muestra se desvía de la simetría con la media en el centro. A medida que se desvía de 1, indica la diferencia de la distribución normal.

Curtosis: Grado de apuntamiento o aplanamiento de una distribución. La distribución normal tiene una curtosis de cero.

Percentiles: El percentil es una medida de localización que da información de la forma en que se distribuye la variable.

Tabla 5: Índices de forma

N	Válidos	7
	Perdidos	0
Asimetría		2,314
Error típ. de asimetría		,794
Curtosis		5,768
Error típ. de curtosis		1,587
Percentiles	10	25,00
	20	26,80
	25	28,00
	30	28,40
	40	29,20
	50	30,00
	60	31,60
	70	32,00
	75	32,00
	80	41,20
	90	55,00

4. Pruebas estadísticas.

La elección de la prueba estadística no es algo automático, se debe estudiar la situación particular pudiendo justificar el uso de una prueba determinada frente al resto. Los principales puntos a tener en cuenta son:

- el objetivo de análisis
- las características de las variables implicadas
- las condiciones de aplicación específicas de cada prueba
- el diseño del estudio
- el número de grupos a analizar

El incumplimiento de una o más de las condiciones de aplicación o supuestos (independencia, homocedasticidad, normalidad) puede hacer que la distribución muestral cambie, y consecuentemente, que el nivel de significación propuesto (α nominal) no coincida con el nivel de significación real, pasando a ser menor (contraste más conservador) o mayor (haciendo el contraste más liberal).

El incumplimiento de los supuestos es el punto de inflexión que lleva a elegir entre pruebas paramétricas y pruebas no paramétricas. Las pruebas paramétricas se utilizan cuando se cumplen los supuestos de aplicación, y cuando los datos están al menos en escala de intervalo, siendo menos conservadoras (menos exigentes) que las no paramétricas. Por otra parte, ante el incumplimiento de los supuestos de aplicación, las pruebas a elegir son las no paramétricas.

4.1. Principales pruebas para detectar diferencias.

En la tabla 6 se presentan las principales pruebas utilizadas en función del número de grupos, del tipo de variable implicada y del tipo de diseño aplicado.

Tabla 6: Principales pruebas estadísticas en función del número de grupos, de la relación entre ellos y del tipo de variables. (Adaptación de Argimón y Jiménez (1991))

Variables	Cualitativa nominal 2 categorías	Cualitativa nominal Más de 2 categorías	Cualitativa Ordinal	Cuantitativa
Cualitativas dos grupos				
Independiente	Prueba Z de comparación de proporciones Chi cuadrado	Chi cuadrado	U de Mann-Withney	Prueba t
Apareados	Prueba de McNemar Prueba exacta de Fisher	Q de Cochran	Prueba de los rangos con signos para parejas de Wilcoxon	Prueba t pareada
Cualitativas más de dos grupos				
Independiente	Chi cuadrado	Chi cuadrado	Prueba de Kruskal-Wallis	Análisis de la Variancia
Apareados	Q de Cochran	Q de Cochran	Prueba de Friedman	Análisis de Medidas repetidas
Cuantitativa	Prueba t	Análisis de la Variancia	Correlación de Spearman Tau de Kendall	Correlación de Pearson (asociación) Regresión Lineal (predicción)

Cuando el objetivo es comprobar la existencia de diferencias entre dos muestras con datos categóricos, las pruebas a utilizar son la prueba exacta de Fisher o la prueba Chi-cuadrado.

El contraste de homogeneidad mediante la prueba Chi-cuadrado entre dos variables cualitativas se basa en la comparación de las frecuencias esperadas. La prueba exacta de Fisher, por su parte, está basada en la distribución exacta de los datos y no en aproximaciones asintóticas. Ambas pruebas sirven para comprobar las siguientes hipótesis:

H0 : Las variables son independientes

H1 : Las variables no son independientes

Generalmente la prueba exacta de Fisher es más conservadora que la prueba chi-cuadrado y únicamente se aplica a variables dicotómicas.

Cuando el objetivo es comprobar la existencia de diferencias entre dos muestras, los datos son numéricos y no se cumplen los supuestos, las pruebas no paramétricas a utilizar son la prueba U de Mann-Whitney para muestras independientes y la prueba bilateral de Kolmogorov-Smirnov .

En algunas investigaciones se estudia la evolución de diferentes sujetos, tomando diferentes medidas en un determinado periodo de tiempo. Cuando se tienen dos medidas en el tiempo, se tienen medidas pareadas.

La prueba de McNemar es adecuada para analizar variables pareadas dicotómicas que se pueden representar en una tabla de contingencia 2x2. La prueba de los signos es una adaptación de esta prueba adaptada para analizar variables pareadas ordinales.

La comparación de más de dos grupos respecto a una variable ordinal o a una variable cuantitativa que incumple los supuestos, en una muestra pareada puede realizarse por medio de la prueba de Friedman o la prueba Q de Cochran.

La prueba de Kruskal-Wallis es la prueba no paramétrica aplicable a la comparación de más de dos grupos en muestras independientes. En caso de cumplimiento de los supuestos la prueba utilizada es el análisis de variancia (ANOVA). El ANOVA tiene como objetivo principal contrastar la existencia de diferencias entre las diferentes medias de los niveles de las variables analizadas. Cuando se trabaja con dos grupos el Anova es equivalente a la prueba t. La ventaja de la prueba t sobre el Anova, en este caso, es que comprueba mediante la prueba de Levene la homogeneidad de variancias entre los grupos comparados. La no significación de esta prueba indica igualdad de variancias y por tanto se debe utilizar los resultados de la prueba t para igualdad de variancias. En caso contrario se dan los resultados para las muestras con variancias desiguales.

El Anova de medidas repetidas se aplicará cuando el mismo sujeto es medido en dos o más ocasiones y es homologo a la prueba t para muestras pareadas. Ambas pruebas estudian si las medias de las muestras pareadas difieren de forma significativa. Se utilizan los sujetos como control propio, como ocurre en los estudios "Antes - Después", también se pueden utilizar estas pruebas en el caso de que las submuestras se apareen en alguna característica.

4.2. Principales pruebas para detectar relaciones entre variables.

La asociación entre dos variables, cuando estas son numéricas, se puede obtener por regresión (para predicciones) y por correlación de Pearson (para asociación).

La correlación y la regresión son esencialmente métodos para estudiar la magnitud de la asociación y la relación funcional entre dos o más variables. La correlación se utiliza principalmente para determinar la interdependencia de dos variables que pueden estar o no relacionadas funcionalmente. No es una herramienta predictiva y los cambios simultáneos de dos variables pueden ser puramente coincidentes. La correlación indica una asociación matemática entre dos variables pero no es necesariamente una relación causa efecto.

La regresión determina la dependencia funcional de una variable dependiente respecto a una o más variables independientes. Esto permite la predicción de esta variable dependiente según las variaciones de las variables independientes.

Cuando el objetivo es comprobar el acuerdo entre dos métodos de medida, con datos categóricos se aplica el estadístico Kappa, que es una medida de acuerdo interobservador que corrige el acuerdo por azar. Es un valor que se mueve entre -1 y 1. Un acuerdo totalmente por azar se situará en el valor 0, según se acerque más al 1, habrá más acuerdo y según se acerque más al -1 habrá más desacuerdo.

Con datos numéricos, es adecuado aplicar el coeficiente de correlación intraclass.

Las pruebas para comprobar relaciones entre variables, también variarán en función del tipo de variable. En la tabla 7 pueden verse las pruebas a aplicar en función del tipo de variables implicadas.

Tabla 7: Pruebas para comprobar relaciones entre variables.

Dos variables categóricas	Coefficiente de contingencia o V de Cramer Lambda
Una o las dos variables categóricas	Odds ratio Regresión logística Chi-cuadrado Coeficiente phi Prueba exacta de Fisher
Tres o más variables categóricas	Coefficiente de concordancia de Kendall Datos ordinales (uno o dos variables) Rho de Spearman Tau de Kendall Estadístico gamma Coeficiente Phi

La "odds ratio" (OR), para la que no hay un término en castellano que sea bien aceptado es una medida muy utilizada actualmente. Es una forma de representar un riesgo, mediante el cociente entre el número de veces que ocurre el suceso frente a cuántas veces no ocurre. Así un odds de 3 indica que 3 personas sufrirán el suceso frente a 1 que no lo hará.

El riesgo relativo es el cociente entre el riesgo en el grupo con el factor de exposición o factor de riesgo y el riesgo en el grupo de referencia (que no tiene el factor de riesgo) como índice de asociación. Es una medida relativa del efecto porque indica cuánto más veces tiende a desarrollar el evento en el grupo de sujetos expuestos al factor de riesgo en relación con el grupo no expuesto. Su valor oscila entre 0 e infinito. El $RR=1$ indica que no hay asociación entre la presencia del factor de riesgo y el evento, a medida que aumenta o disminuye el valor ($RR>1$ o $RR<1$) indica que existe una asociación positiva o negativa, es decir, que la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor o menor frecuencia de suceder el evento.

El coeficiente Phi, es una medida del grado de asociación entre dos variables dicotómicas basada en el estadístico Chi-cuadrado de Pearson. Este coeficiente toma valores en el intervalo cero-uno. Valores próximos a cero indican poca asociación entre las variables y valores cercanos a uno indican una fuerte asociación. El coeficiente phi puede ser calculado como el coeficiente de correlación entre dos variables dicotómicas.

Otra extensión del coeficiente phi para el caso de variables con más de dos categorías es la V de Cramer que, a diferencia del coeficiente de contingencia toma valores entre 0 y 1. Valores de V cercanos a 0 indican que no hay asociación entre las variables y valores cercanos a 1 indican una fuerte asociación.

5. Como conclusión.

La complejidad de los análisis estadísticos esta mediada en la actualidad por la gran variedad de programas estadísticos capaces de realizar cada una de las pruebas señaladas en este capítulo.

Los programas estadísticos utilizados son muchos, quizás el Excel, el SPSS y el Stata son los más conocidos, aunque cada día surgen más programas y cualquiera de ellos puede ser útil para los objetivos que se planteen. Estos programas facilitan los resultados tras haber introducido los datos de una investigación, no obstante es importante tener claros los análisis a realizar porque en muchas ocasiones, éstos programas aceptan realizar cualquier análisis aunque no sean los adecuados para las variables analizadas. El hecho de que tras analizar unos datos se obtengan resultados no implica que sean correctos, de ahí la importancia de saber cuál es el objetivo del análisis, que variables queremos introducir, cuál es el diseño del estudio y qué se pretende obtener.

6. Referencias.

1. Argimón JM, Jiménez J. Métodos de investigación. Barcelona: Ediciones Doyma; 1991.
2. Aron A, Aron EN. Estadística para psicología. Buenos Aires: Pearson Education; 2001.
3. Banerjee A. Estadística médica clara. Barcelona: Ediciones Médicas; 2004.
4. Daniel W. Bioestadística, base para el análisis de las ciencias de la salud. México: Ediciones Limusa; 1995.
5. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic and Clinical Biostatistics. East Norwalk: Appleton & Lange; 1990.
6. García M. Sociestadística: Introducción a la Estadística en Sociología. Madrid: Alianza editorial; 2003.

CAPÍTULO 10.

ANÁLISIS DE RESULTADOS: REVISIONES SISTEMÁTICAS Y METAANÁLISIS.

Francina Fonseca¹, Magí Farré^{2,3}, Marta Torrens^{1,3}.

1. Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías. Institut d'Assistència en Psiquiatria, Salut Mental i Toxicomanies (IAPs). Hospital del Mar. Barcelona.
2. Unidad de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Hospital del Mar. Barcelona
3. Universidad Autónoma de Barcelona.

1. Introducción y Definiciones.

En muchas ocasiones en nuestra práctica clínica se nos presenta la duda sobre si tratando un paciente con un trastorno por uso de sustancias con antidepresivos podremos disminuir el consumo de estas sustancias. Para responder esta duda, en primer lugar, recurriremos a las fuentes de evidencia científica y la llamada Medicina Basada en la Evidencia (MBE) o en pruebas. La MBE es la integración de las mejores evidencias de la investigación con nuestros conocimientos y experiencia clínicos y con los valores y las circunstancias del paciente, para tomar decisiones sobre el cuidado de los pacientes¹. La diseminación de la MBE se ha producido dada la necesidad de gestionar correctamente las fuentes de conocimiento.

Cada vez disponemos de mayor cantidad de fuentes de información; el número de publicaciones ha incrementado de forma exponencial en los últimos años y las fuentes tradicionales de información pueden estar anticuadas (libros de texto) o resultar erróneas (consensos de expertos); y por otro lado el tiempo del que disponemos cada vez es menor para localizar y asimilar toda esta evidencia. Otro problema añadido es la calidad diversa de las diferentes fuentes de información, por lo cual también debemos ser capaces de separar "el grano de la paja" entre la gran cantidad de material publicado. Las revisiones sistemáticas nos ofrecen la posibilidad de obtener esta información, invirtiendo el mínimo tiempo; se trata de la evidencia más poderosa y útil disponible.

Una revisión sistemática es un resumen de la literatura médica que utiliza métodos explícitos para buscar sistemáticamente, valorar de forma crítica, y sintetizar la literatura disponible sobre un problema específico. Su objetivo es minimizar tanto el sesgo (normalmente restringiéndose no sólo a los ensayos aleatorizados, sino también buscando artículos inéditos y publicados en diferentes idiomas) como el error de aleatorización (reuniendo un gran número de sujetos)¹⁻². Hablaremos de metaanálisis si la revisión sistemática incluye un método estadístico para combinar y resumir los resultados de los estudios

individuales, de forma que dispondremos de estimaciones más precisas sobre los efectos de los diferentes estudios individuales de la intervención que analicemos ³.

En este capítulo resumiremos las etapas necesarias para realizar una revisión sistemática y posterior metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados (puesto que son los que pueden ofrecer una información más fiable); para ilustrar esta revisión se utilizará como ejemplo práctico el proceso que se utilizó para desarrollar un metaanálisis publicado recientemente ⁴.

2. Pasos necesarios para la preparación de una revisión sistemática.

La preparación de una revisión sistemática y posterior metaanálisis puede ser motivada por muy diferentes factores, por ejemplo, las revisiones pueden realizarse para resolver discrepancias en la evidencia científica, para responder cuestiones donde la respuesta es incierta, para explicar variabilidad en la práctica clínica o simplemente para confirmar una práctica clínica correcta. En cualquier caso, una revisión sistemática debe resumir y ser un instrumento de ayuda para comprender de forma eficiente la evidencia científica. Las revisiones sistemáticas son investigaciones científicas en sí mismas, con métodos estructurados. Describiremos los pasos que deben seguirse a la hora de la realización de una revisión sistemática y metaanálisis basándonos principalmente en el "Cochrane reviewers' handbook" de la Colaboración Cochrane (www.cochrane.org y www.cochrane.es) ⁵. Los pasos básicos que recomiendan los autores son: (1) formulación de la pregunta; (2) localización y selección de los estudios; (3) evaluación de la calidad de los estudios; (4) proceso de extracción de los datos; (5) análisis y presentación de los resultados y (6) interpretación de los resultados.

2.1. Formulación de la pregunta.

Una pregunta mal formulada conduce a respuestas confusas. Hay que definir un objetivo claro en nuestra revisión sistemática, esto evita las denominadas "expediciones de pesca"⁶, en las que la pregunta principal es confusa y se opta por unir hallazgos atractivos entre todos los estudios para conseguir algún resultado positivo.

La formulación de la pregunta nos condicionará la selección de los estudios a revisar. Una pregunta claramente definida debe especificar: (1) los sujetos participantes, (2) los tipos de intervención que son de interés, y definir también el tipo de intervención que utilizaremos para comparar y (3) especificar de forma clara las variables "resultado" que nos interesan; es importante obviar aquellos tipos de resultado que sean poco informativos, al tiempo que no debemos descartar información importante. En nuestro ejemplo, la pregunta que formularíamos sería: "¿Son eficaces los antidepresivos en el tratamiento de los pacientes con trastorno por uso de sustancias?". La pregunta delimita la muestra: sujetos con trastorno por uso de sustancias (alcohol, cocaína, opiáceos y nicotina), el tipo de intervención: tratamiento con antidepresivos y la variable resultado: disminución del consumo de sustancias de abuso.

La formulación de la pregunta también, nos delimitará el tipo de estudios que consideramos relevantes para contestar la pregunta. Algunos diseños de estudios son superiores a la hora de responder determinadas preguntas. Habitualmente se considera que los ensayos controlados aleatorizados son imprescindibles para tratar cuestiones como la eficacia terapéutica, en cambio, los estudios de cohortes y los estudios de casos y controles son los más adecuados para responder cuestiones relativas a etiología o factores de riesgo.

El alcance de las preguntas puede ser amplio o restringido. La decisión sobre la amplitud de la pregunta se basará en diferentes factores que incluyen perspectivas relacionadas con la relevancia de la pregunta, el impacto potencial, la base teórica, datos biológicos y epidemiológicos y la potencial generabilidad y validez de las respuestas a las preguntas y finalmente a los recursos de los que dispongamos. Ambas opciones presentan tanto ventajas como inconvenientes, por ejemplo, una pregunta muy concreta difícilmente será generalizable a diferentes ámbitos. Los inconvenientes de las preguntas demasiado amplias son principalmente la posibilidad de incluir conceptos que no se pueden mezclar porque son diferentes. En nuestro caso por ejemplo, dadas las diferencias a nivel neurobiológico de las diferentes sustancias, probablemente no sean comparables los resultados entre pacientes con abuso de diferentes tóxicos. Una posible solución a este problema es diseñar para una pregunta amplia ("Eficacia del tratamiento con antidepresivos en el trastorno por uso de sustancias") diferentes revisiones focalizadas (analizar la eficacia de los antidepresivos para cada sustancia por separado)

Finalmente, aunque la pregunta debe realizarse al diseñar la revisión, no debe impedir la exploración de aspectos inesperados. Sin embargo, debemos tener en cuenta que la modificación de preguntas facilita el sesgo. En cualquier caso, debe documentarse y revisarse cualquier cambio en el protocolo. En el ejemplo que presentamos en este capítulo, la revisión de diferentes artículos nos hizo plantear la posible implicación que la presencia de un trastorno depresivo comórbido en estos sujetos podría tener en el éxito del tratamiento. Por lo tanto nuestra pregunta inicial se dividió en dos: "¿Son eficaces los antidepresivos en el tratamiento de los pacientes con trastorno por uso de sustancias?" y "¿La presencia de un trastorno depresivo comórbido tiene implicaciones en la respuesta terapéutica en estos fármacos?".

2.2. Localización y selección de los artículos.

Una característica que define una revisión sistemática es que la revisión sea exhaustiva y no sesgada. Si bien la base de datos electrónica MEDLINE (www.pubmed.gov) es una herramienta potente para localizar la mayor parte de los estudios, no puede localizarlos todos puesto que no incluye toda la literatura médica publicada, ni todos los ensayos llegan a ser publicados. Otro sesgo lo constituye la baja representación de los artículos en lengua no inglesa en MEDLINE. Debemos tener en cuenta también un sesgo de publicación, dada la tendencia a publicar principalmente estudios con resultados positivos. Para obviar estos sesgos debemos utilizar otras fuentes de información para identificar los estudios como: (1) bases de datos bibliográficas computerizadas de estudios publicados en revistas indexadas (MEDLINE, EMBASE, Excerpta Medica, Índice Médico Español, Cochrane Library); (2) artículos de revisión y metaanálisis; (3) artículos originales (publicaciones preliminares o completas) en publicaciones primarias; (4) publicaciones secundarias: resúmenes de artículos publicados en otras revistas originales (Evidence Based Medicine, ACP Journal Club...); (5) resúmenes de congresos; (6) tesis doctorales; (7) libros de texto sobre el tema; (8) contactos personales con expertos; (9) agencias financiadoras (FIS, CICYT, fundaciones, etc); (10) registros de ensayos clínicos (por ejemplo www.clinicaltrials.gov); (11) industria farmacéutica; (12) búsquedas manuales a partir de citas bibliográficas de los artículos originales.

Seguidamente debe describirse el proceso mediante el que se seleccionan los artículos para su inclusión en la revisión, es decir, especificar la estrategia de búsqueda. La primera etapa implica revisar cuidadosamente los títulos y los resúmenes para determinar si el artículo cumple con los criterios de inclusión; si se considera que no los cumple puede

rechazarse; si es dudoso será necesario revisar el texto completo. Ante la duda es conveniente posponer la exclusión, es mejor errar por defecto de exclusión que por exceso, puesto que cuando un trabajo ha sido rechazado es muy difícil que vuelva a considerarse su inclusión; se recomienda también que más de un revisor examine cada registro antes de ser rechazado.

Una estrategia inicial de búsqueda es empezar con los múltiples términos que definan el proceso de interés y combinarlos con el operador booleano "OR". Para reducir resultados utilizaremos el operador "AND" para determinar los artículos que describen la intervención que se está evaluando.

Posteriormente, todos los artículos localizados deben evaluarse para confirmar si cumplen los criterios de inclusión en la revisión.

En el ejemplo que hemos descrito la estrategia de búsqueda fue a través de la base de datos PubMed®, entre 1966 y mayo 2004 (www.pubmed.gov). Los términos utilizados para la búsqueda fueron "opioid dependence", "alcohol dependence", "nicotine dependence", "cocaine dependence" AND "antidepressants" (all fields), se limitó la búsqueda a "randomised controlled trial". Los idiomas incluidos fueron inglés, francés y castellano. Se localizaron otros artículos a través de las referencias de artículos localizados primariamente y se consultó además la Cochrane library (<http://www.bibliotecacochrane.net/>).

2.3. Evaluación de la calidad de los estudios.

La evaluación de la calidad de los estudios individuales es necesaria para limitar los sesgos y guiar la interpretación de los resultados. Incluso si la revisión incluye sólo ensayos clínicos aleatorizados debemos conocer si estos son de buena calidad; cuanto mayor sea la calidad de los estudios, mayor aplicabilidad a la práctica clínica y mayor posibilidad de generalización de estos resultados.

La validez de un estudio se refiere a la capacidad de evitar errores sistemáticos o sesgos mediante el correcto diseño y realización del estudio; los estudios más rigurosos tienen mayor probabilidad de ofrecer resultados más certeros, mientras que los menos rigurosos suelen estar sesgados hacia la sobreestimación de la eficacia de la intervención. Hay cuatro fuentes principales de sesgos (figura 1) en los ensayos controlados: sesgos de selección, sesgos de realización, sesgos de pérdida y sesgos de detección. No disponemos de evidencia empírica para poder asociar los resultados de un estudio y determinados criterios para evaluar el riesgo de sesgo⁷. Sin embargo, mediante un análisis crítico y lógico de los ensayos podemos sospechar la presencia de estos sesgos. El sesgo de selección es uno de los más importantes que puede distorsionar las comparaciones entre tratamientos. Es importante que en el diseño de los estudios se haya utilizado un método para seleccionar a los sujetos, que impida saber de antemano que tratamiento van a recibir, ya sea mediante un sistema de asignación aleatorio controlado por una persona ajena al reclutamiento o bien, mediante una "ocultación de la asignación" (*allocation concealment*) con un sistema que no permita manipular el proceso⁸.

El sesgo de realización hace referencia a las diferencias sistemáticas en la atención sanitaria proporcionada a los diferentes grupos de comparación aparte de la intervención que es estudiada. El método que permite proteger para este sesgo es el "ciego" a aquellos que dan y reciben el tratamiento y no sepan, por tanto, si los sujetos están asignados al grupo de intervención o bien al grupo control⁹.

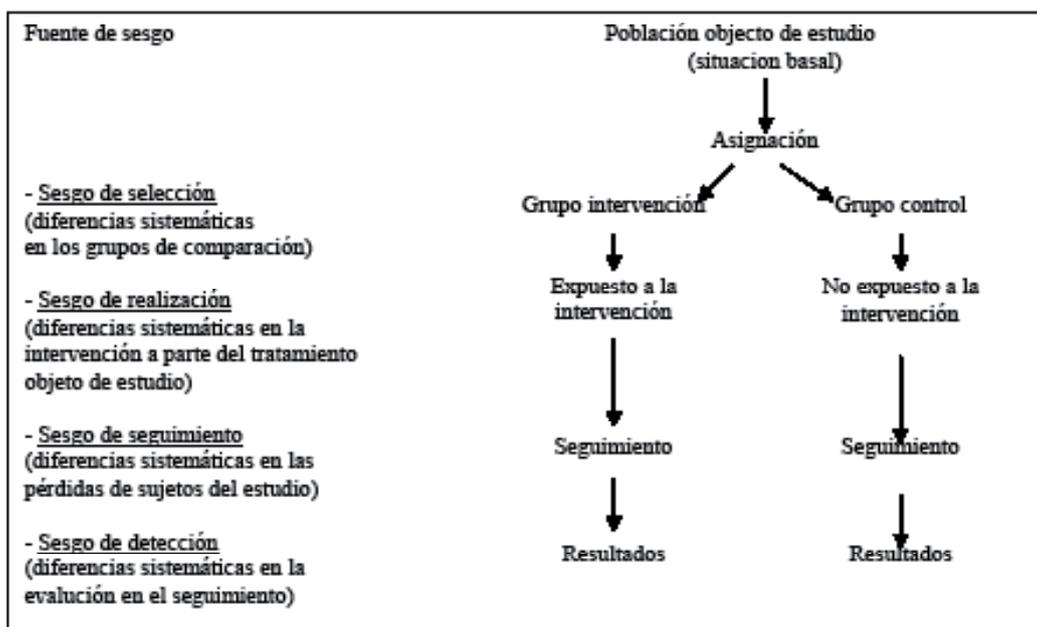


Figura 1. Esquema de las principales fuentes de sesgos.

El sesgo de pérdida hace referencia a las diferencias sistemáticas entre grupos de comparación en cuanto al tratamiento de las pérdidas durante el seguimiento⁹.

El sesgo de detección se refiere a diferencias entre los grupos de comparación en cuanto a la evaluación de los resultados. La forma de evitar este sesgo, es con el “cegamiento” de la persona que va a evaluar el efecto de la intervención; esta medida es especialmente útil cuando la medida de respuesta sea subjetiva, como la intensidad de dolor⁹.

En cuanto a la evaluación de la calidad de los estudios, existen múltiples escalas y listas que nos ayudan a valorar la calidad de los ensayos¹⁰⁻¹¹, aunque ninguna de ellas tenga todas las características que las hagan ideales. Una de las más utilizadas es la escala de Jadad¹², que puntúa por separado 3 componentes esenciales: aleatorización, doble ciego y la descripción de las pérdidas durante el seguimiento (tabla 1). Tras su aplicación se obtienen puntuaciones entre 5 (máxima calidad) y 1 (pobre calidad).

Tabla 1. Escala de Jadad para determinar la calidad de los ensayos clínicos (12). A cada característica del ensayo se le asigna una puntuación que puede alcanzar hasta un máximo de 5. Se considera que un estudio posee un calidad adecuada si alcanza una puntuación igual o superior a 3.

ESCALA DE CALIDAD DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS	SI	NO
El estudio es aleatorizado (randomizado)	+1	0
La aleatorización parece adecuada/está bien descrita	+1	-1
El estudio es enmascarado a doble ciego	+1	0
El enmascaramiento es adecuado/está bien descrito	+1	-1
Se describen los abandonos y retiradas	+1	0
Total		
Puntuación de 0-5; calidad adecuada = 3-5; calidad baja= 1-2		

Podemos manejar la calidad de los estudios de varias formas, por ejemplo como un umbral para la inclusión de artículos, como una posible explicación para las diferencias entre los resultados de los estudios y como pesos en el análisis estadístico de los resultados de los estudios.

En nuestro ejemplo, los estudios fueron revisados por parejas de dos autores de forma independiente. Las dudas se resolvieron por consenso tras la reevaluación de cada uno de ellos. Utilizamos la escala de Jadad incluyendo únicamente aquellos estudios con puntuaciones de 3 o superior.

2.4. Extracción de datos.

El siguiente paso consiste en obtener los datos relevantes para nuestra revisión. Es recomendable diseñar un formulario de recogida de datos. Aunque no es posible generalizar, sí que hay algunos datos relacionados con el diseño del estudio que suele ser útil recoger y son relevantes para los resultados: la duración del estudio, el tipo de ensayo (diseño paralelo o cruzado), el ciego (pacientes, proveedores y evaluadores), el número de sujetos que abandonan el estudio, los cambios de tratamiento, las cointervenciones (a parte de la que es estudiada) y todos aquellos factores que puedan llevar a confusión, a parte de los criterios de validez comentados en el apartado anterior. Hay que describir exhaustivamente cuales son los criterios diagnósticos, aspecto importante en psiquiatría, dado que no disponemos de pruebas biológicas que nos permitan el diagnóstico; todos aquellos ensayos que utilicen instrumentos estandarizados ofrecerán mayores garantías de evaluar una muestra bien evaluada a nivel fenotípico.

Otro aspecto complicado de recoger suele ser la forma de medir el resultado de los estudios. Los artículos suelen incluir más de una medida de resultado, o bien presentar la misma medida pero valorada con instrumentos diferentes. Es importante definir cual será nuestra variable resultado. En el caso de toxicomanías podríamos utilizar la abstinencia, que puede valorarse con autoregistros, o bien con controles de orina seriados, o bien valorar la adhesión a tratamiento como una buena respuesta. Siempre será recomendable la medida más objetiva posible, aunque ello no nos permita incluir algunos artículos.

En nuestra revisión ejemplo, sólo se incluyeron aquellos artículos que proporcionaran la siguiente información: (1) tratarse de ensayos aleatorios (randomizados), controlados y doble ciego con cualquier fármaco antidepresivo como tratamiento de estudio (2) aportar medidas de consumo de sustancias, ya sea en base a autoregistros o bien determinaciones analíticas en diferentes fluidos corporales, eligiéndose la más objetiva cuando el trabajo proporcionaba más de una. En el segundo análisis, cuando se reevaluaron los artículos para analizar la influencia de la depresión comórbida, era necesario que (3) se describieran criterios diagnósticos explícitos y métodos diagnósticos para la depresión comórbida, (4) medidas de la gravedad de la depresión mediante escalas de gravedad y (5) presentar los resultados de forma separada para los sujetos con trastorno depresivo comórbido y para aquellos sin depresión comórbida.

2.5. Análisis y presentación de resultados. Metaanálisis.

La razón fundamental para realizar las revisiones de forma sistemática es asegurar la validez de los resultados, pero el papel del análisis estadístico (metaanálisis) puede estar menos claro. En cualquier caso, no debemos descuidar la importancia de la reflexión sobre los estudios analizados y debemos evitar prestar únicamente atención al rombo que resume el resultado del análisis.

Si el metaanálisis se utiliza de forma adecuada dispondremos de una herramienta que nos permite llegar a conclusiones con sentido, evitando errores de interpretación, como por ejemplo, evitar comparar el número de estudios “positivos” con los “negativos”, en los cuales a todos los estudios se les confiere el mismo valor. Los metaanálisis confieren valor a los estudios, entre otros aspectos, en relación a su tamaño, de modo que conceden más peso a los más grandes; por este motivo los resultados globales representan un promedio ponderado de los resultados de los estudios individuales.

Los objetivos principales de los metaanálisis son:

- 1) resumir los resultados de la bibliografía recogida y hacer una valoración tanto cualitativa como cuantitativa.
- 2) identificar la mejor intervención.
- 3) aumentar el poder estadístico.
- 4) comparar y contrastar los resultados divergentes.
- 5) responder preguntas nuevas que los estudios originales no habían planteado o no podían responder, por ejemplo, el análisis de subgrupos.
- 6) orientar futuros trabajos, generando nuevas hipótesis de trabajo⁵.

La realización de un metaanálisis estaría contraindicada en caso que:

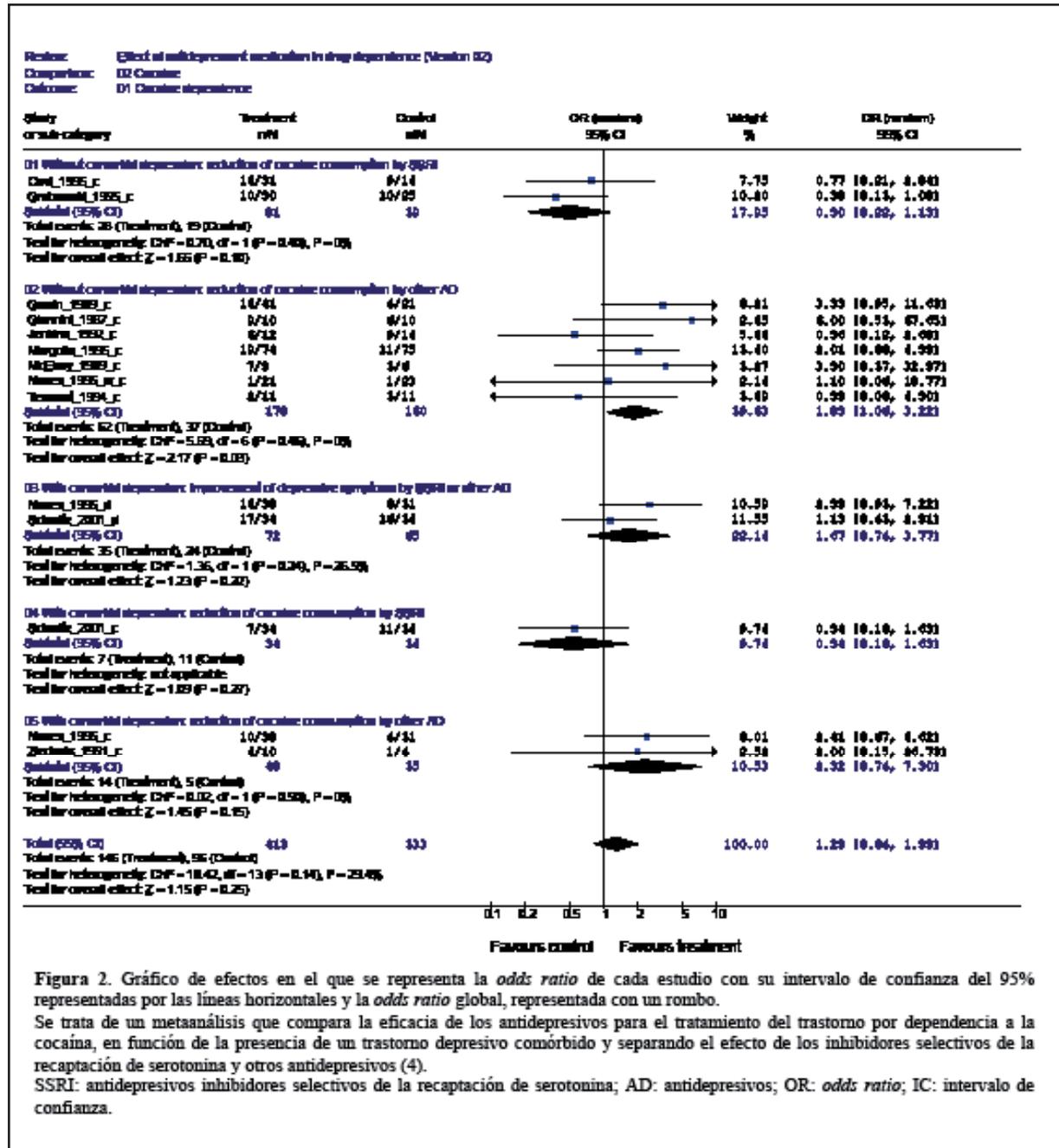
- 1) quisiera utilizarse para decidir la aprobación o rechazo de un nuevo fármaco, en las fases iniciales de desarrollo de este.
- 2) cuando ya existe certeza sobre el aspecto que se quiera estudiar.
- 3) para intentar convertir un efecto clínicamente pequeño en estadísticamente significativo combinando muchos estudios irrelevantes que muestran efectos insignificantes.
- 4) para suplir la necesidad de llevar a cabo un estudio original, con el único objetivo de aumentar las propias publicaciones⁵.

La síntesis cuantitativa se realizará cuando dispongamos al menos de 2 estudios diferentes. Obtendremos un resultado llamado en inglés: *overall summary effect o efecto sumatorio global*. Generalmente a cada estudio se le asigna un peso inverso a su varianza; es decir, a las estimaciones más precisas, provenientes de estudios más amplios se les da más peso. Para el cálculo del efecto global, la situación ideal es aquella que cuenta con bastantes estudios de pequeño tamaño, muy homogéneos tanto en su diseño como en sus resultados¹³. Cada estudio se resume usando una medida de efecto (riesgo relativo, *odds ratio*...) que representa la comparación del grupo de intervención y del grupo control.

Para la presentación de los estudios se suelen utilizar gráficos, el más habitual es el denominado “forest plot” o gráfico de efectos, en el que se ordenan en vertical, según criterio (autor, año de publicación, etc.), los resultados de cada estudio, con su intervalo de confianza del 95%, así como el efecto global del metaanálisis. Se suele representar el valor medio de cada estudio mediante un símbolo (cuadrado o rombo) cuya área es proporcional al peso con el que interviene en el cálculo global.

En la figura 2 puede observarse el gráfico con los resultados parciales del metaanálisis sobre la eficacia del tratamiento con antidepresivos en pacientes con trastorno por uso de sustancias, en este ejemplo sobre el consumo de cocaína. En el gráfico observamos que el efecto global no es favorable al tratamiento: la OR es igual a 1.29, con un intervalo de confianza del 95% entre 0.84-1.99, es decir, incluye el 1. En cambio, el análisis de los diferentes subgrupos nos muestra que es eficaz el uso de antidepresivos no inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina para la reducción del consumo de cocaína

(segundo grupo); en el resto, el rombo, cruza la línea media, lo que indica que aunque pueda existir una tendencia, las diferencias no alcanzan significación estadística en la mayoría de los estudios.



El análisis estadístico suele ser la parte más sencilla y suele resultar muy mecánico, si el resto de pasos se han seguido de forma rigurosa. Los métodos estadísticos son diversos, pero no hay una única técnica correcta y la elección dependerá del tipo de datos a analizar. El punto de partida pues, será identificar el tipo de medida de la variable resultado. Podemos disponer de variables de tipo: (1) dicotómico o binario, en las que sólo hay dos posibles categorías en la respuesta (vivo/muerto; respuesta/no respuesta, etc.); (2) variables continuas en las que la medida resultado es una cantidad numérica; (3) datos ordinales, que incluyen categorías ordenadas, o generadas por puntuaciones o sumatorios de variables continuas; (4) tasas de eventos que un individuo puede sufrir y (5) datos de supervivencia en los

que se incluye típicamente el tiempo que tarda un sujeto a experimentar un determinado evento, y en el que no todos los sujetos experimentan el evento.

Las variables dicotómicas suelen medirse con: el riesgo relativo (RR), la *odds ratio* o razón de *odds* (OR), diferencia absoluta de riesgo (DR) o el número necesario de pacientes a tratar (NNT). Información adicional sobre estas medidas pueden encontrarse en Straus et al¹⁴. Para el análisis de las variables continuas se utilizan típicamente dos medidas al realizar un metaanálisis: la diferencia media y la diferencia media estandarizada. Se pueden calcular tanto si los datos de cada individuo son evaluaciones únicas o bien cambios respecto de medidas basales.

A la hora de realizar el cálculo estadístico, existen múltiples métodos y softwares disponibles. En nuestro caso utilizamos el programa Review Manager (RevMan) de la Colaboración Cochrane. Todos ellos tienen en común unos principios básicos: el metaanálisis es un proceso en dos etapas. En la primera etapa se obtiene un estadístico que resume cada estudio individual; en los estudios controlados, estos valores describen el efecto que tiene el tratamiento en cada estudio. En la segunda etapa se calcula un tamaño del efecto del tratamiento como una media ponderada del efecto de la intervención de todos los estudios individuales.

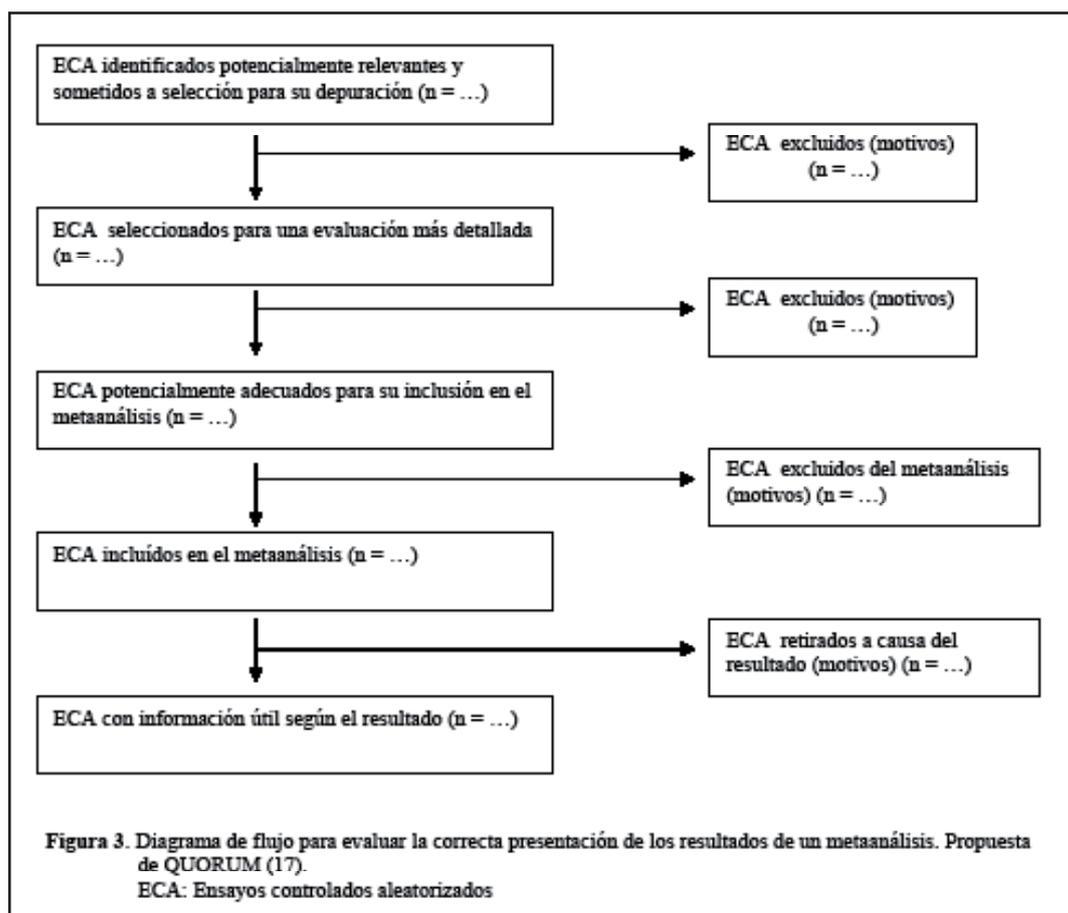
Una motivación comentada previamente para realizar un metaanálisis es la evaluación de la heterogeneidad, es decir, discernir si los resultados de los estudios son similares dentro de cada comparación. Una manera de responder a esta pregunta es examinar la presentación gráfica de los resultados: si las líneas no se superponen es probable que existan diferencias significativas entre los diferentes estudios.¹⁵ Existen análisis estadísticos formales para examinar si la variación observada es compatible con la variación esperada por azar: las pruebas de homogeneidad. Cuanto más significativos sean los resultados, más probable es que las diferencias observadas no sean únicamente debidas al azar. En caso de hallar heterogeneidad estadísticamente significativa nos indica que las diferencias observadas en los resultados individuales podrían estar causadas por otros factores diferentes al azar. En este caso, hay que alertar a los lectores y recomendar cautela al interpretar los resultados de la revisión. Si la heterogeneidad es de gran magnitud, es mejor no realizar el metaanálisis y quedarnos con una muy correcta revisión sistemática cualitativa⁶. Idealmente, debería ofrecerse una interpretación que explicara las posibles causas de heterogeneidad en los estudios.

Por lo que respecta al análisis de subgrupos, hay que tener en cuenta en primer lugar que nos referimos al estudio de grupos determinados de pacientes dentro de los estudios, no a grupos de estudios. Hay que ser cuidadosos al realizar los análisis de subgrupos, puesto que al aumentar el número de hipótesis, mayor probabilidad de encontrar resultados significativos por azar.

Los autores de una revisión sistemática y metaanálisis también deben preguntarse cuál es la sensibilidad de los resultados a los cambios en el modo en que éste fue realizado. Esto proporcionará una aproximación a cuán robustos son los resultados. Si los análisis de sensibilidad no varían de forma importante los resultados fortaleceremos la confianza en los resultados obtenidos, en cambio, si los resultados varían y llevan a conclusiones diferentes, deberemos ser cuidadosos en la interpretación de estos resultados¹⁶.

A la hora de presentar los resultados de los metaanálisis, podemos basarnos en un publicación del grupo QUORUM (Quality Of Reporting Of Meta-analysis)¹⁷ en el cual destacan los puntos que deberían exigirse de forma ineludible. Según estos autores, existen 6 áreas temáticas

generales importantes para la realización y presentación de los resultados: diseño del estudio, combinación adecuada de diversos estudios, control del sesgo, análisis estadístico, análisis de sensibilidad y problemas de aplicabilidad. Los autores además proponen una lista para completar de forma que ofrezcan información explícita sobre la estrategia de búsqueda, los criterios para la selección de estudios, la evaluación de la validez de éstos, el modo como se extrajeron los datos, las características de los estudios y la síntesis cuantitativa de los datos. Además también proponen un diagrama de flujo en el que aportar información detallada sobre el número de ensayos identificados, incluidos y excluidos y los motivos de exclusión de estos últimos (figura 3).



2.6. Interpretación de los resultados.

Hay algunos temas que deben ser objeto de discusión en una revisión sistemática y que pueden ser de ayuda en caso de tener que tomar decisiones basadas en los resultados de la revisión. El primero de ellos es la solidez de la evidencia, en el cual es necesario discutir cualquier limitación metodológica importante en los estudios incluidos (por ejemplo, tamaño muestral, duración del tratamiento, etc.).

El segundo se trata de la aplicabilidad. Una ventaja de las revisiones sistemáticas es que provienen de gran variedad de pacientes, por tanto, aplicables los resultados a una gran variedad de pacientes, aunque no siempre. Por tanto, los lectores deben siempre valorar si los resultados son aplicables y las muestras parecidas a su propia situación.

Un tercer aspecto es si los beneficios compensan los riesgos de la intervención. Por ejemplo, en los resultados del metaanálisis utilizado como ejemplo, los antidepresivos

tricíclicos se muestran superiores a los inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS), pero en pacientes con consumo de sustancias y potenciales usuarios de un programa de mantenimiento con metadona, el riesgo de interacciones y los efectos adversos pueden hacernos reconsiderar la indicación en primera instancia de los antidepresivos tricíclicos.

Finalmente, debemos tener en cuenta un par de errores que podemos cometer al realizar las conclusiones: el primero de ellos aparece cuando la evidencia no es concluyente, y se trata de no confundir "la falta de evidencia de efecto" con la "evidencia de que no hay ningún efecto". Es decir, cuando, por ejemplo, comparamos dos tratamientos no es lo mismo decir que "no encontramos diferencias significativas entre ambos" o bien "ambos tratamientos son equivalentes". Este tipo de errores puede acaecer cuando el estudio y el metaanálisis comprenden escasos sujetos y aumenta la probabilidad de cometer un error beta o tipo II (por falta de potencia estadística).

El segundo error común es extrapolar conclusiones más allá de la pregunta formulada por el metaanálisis. Por ejemplo, concluir que un tratamiento es más eficaz que placebo para el tratamiento de la dependencia de heroína, no implica necesariamente una disminución de la mortalidad, ya que puede depender de otros factores, y será necesario otro metaanálisis para contestar a la pregunta de la mortalidad.

3. Evaluación crítica de una revisión sistemática.

Al plantearse llevar a cabo una revisión sistemática, o para revisar una ya realizada por otros autores, es útil emplear una lista de verificación como guía para descubrir errores importantes¹⁸. El grupo CASP (Critical Appraisal Skills Programme) ha diseñado un formato de lista de verificación para hacer una lectura crítica de la literatura científica¹⁹. Existe también un grupo CASPs español (página web: www.redcaspe.org). Estos grupos proponen unas preguntas fundamentales para responder cuando se hace una lectura crítica de la literatura (tabla 2): (1) ¿son los resultados válidos?, (2) ¿cuáles son los resultados? y (3) ¿son aplicables en el medio en qué nos encontramos?.

Tabla 2. Preguntas propuestas por el grupo CASP (Critical Appraisal Skills Programme) para la lectura crítica de una revisión sistemática (19)

A) ¿Los resultados de la revisión son válidos?

Preguntas de eliminación

1. ¿Se hizo la revisión sobre un tema claramente definido?
Una pregunta debe ser definido en términos de:
 - La población de estudio
 - La intervención realizada
 - Los resultados "(outcomes)" considerados
2. ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuado?
El mejor tipo de estudio es el que:
 - Se dirige a la pregunta objeto de la revisión
 - Tiene un diseño apropiado para la pregunta

¿Vale la pena continuar?

Preguntas detalladas

3. ¿Crees que estaban incluidos los estudios importantes y relevantes?
Pista: busca
 - ¿Qué bases de datos bibliográficas se han usado?
 - ¿Seguimiento de las referencias?

- *¿Contacto personal con expertos?*
 - *¿Búsqueda también de estudios no publicados?*
 - *¿Búsqueda de estudios en idiomas distintos del inglés?*
4. ¿Crees que los autores de la revisión han hecho suficiente esfuerzo para valorar la calidad de los estudios incluidos?
- Pista:*
- Los autores necesitan considerar el rigor de los estudios que han identificado. La falta de rigor puede afectar al resultado de los estudios ("No es oro todo lo que reluce" El Mercader de Venecia. Acto II)
5. Si los resultados de los diferentes estudios han sido mezclados para obtener un resultado combinado, ¿era razonable hacer eso?
- Pista: considera si*
- Los resultados de los estudios eran similares entre sí
 - Los resultados de todos los estudios incluidos están claramente presentados
 - Están discutidos los motivos de cualquier variación de los resultados

B) ¿Cuáles son los resultados?

6. ¿Cuál es el resultado global de la revisión?
- Pista: considera*
- Si tienes claro los resultados últimos de la revisión
 - Cuáles son? (numéricamente, si es apropiado)
 - ¿Cómo están expresados los resultados? (NNT, odds ratio, etc).
7. ¿Cuán precisos son los resultados?
- Pista:*
- Busca o calcula los intervalos de confianza

C) ¿Son los resultados aplicables en tu medio?

8. ¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?
- Pista: considera si*
- Los pacientes cubiertos por la revisión pueden ser suficientemente diferentes de los de tu Área
 - Tu medio parece ser muy diferente al del estudio
9. ¿Se han considerado todos los resultados importantes para tomar una decisión?
10. ¿Los beneficios merecen la pena frente a los perjuicios y costes?
- Aunque no esté planteado explícitamente en el artículo, ¿qué opinas?*

4. Conclusiones.

Las revisiones sistemáticas y metaanálisis ofrecen a los clínicos la posibilidad de disponer de forma eficaz de revisiones de la literatura en las cuales se reducen las posibilidades de sesgo mediante un proceso de identificación sistemático de los estudios, una valoración crítica y, si procede, mediante un análisis estadístico de los estudios publicados sobre un tema determinado mediante un procedimiento explícito. Los metaanálisis constituyen una herramienta útil para combinar los resultados de diversos estudios, pero en ningún caso sustituyen a los ensayos aleatorizados y controlados de gran tamaño.

Este capítulo pretende realizar una revisión de los principales aspectos más destacados a la hora de plantearse una revisión sistemática y un metaanálisis. Se han descrito las etapas metodológicas, según las recomendaciones de la Colaboración Cochrane, que conviene considerar de forma rigurosa para garantizar la validez de la revisión sistemática. Cualquier persona en España puede consultar gratuitamente la Biblioteca Cochrane Plus (<http://www.bibliotecacochrane.net>), que contiene la versión en castellano de la Cochrane Library y otras publicaciones de interés (<http://www.update-software.com/clibplus>).

5. Referencias.

1. Cook DJ, Mulrow C, Haynes RB. Systematic reviews: synthesis of best evidence for clinical decisions. *Ann Intern Med* 1997; 126: 376-380.
2. Cook DJ, Sackett DL, Spitzer W. Methodologic guidelines for systematic reviews of randomized controlled trials in health care from the Postdam consultation on meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 167-171.
3. Jenicek M. Meta-analysis in medicine. Where we are and where we want to go. *J Clin Epidemiol* 1989; 42: 35-44.
4. Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farre M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005; 78: 1-22.
5. Higgins JPT, Green S, editors. *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6 [updated September 2006]. <http://www.cochrane.org/resources/handbook/hbook.htm>
6. Sáenz A., Ausejo M. Guía para leer e interpretar una revisión sistemática. *Rev Soc Med Med Fam Comunit* 2000; 2: 29-36.
7. Moher D, Jadad A, Nichol G, Penman M, Tugwell T, Walsh S. Assessing the quality of randomized controlled trials: an annotated bibliography of scales and checklists. *Controlled Clin Trials* 1995; 16: 62-73.
8. Chalmers TC, Celano P, Sacks HS, Smith H. Bias in treatment assignment in controlled clinical trials. *N Engl J Med* 1983; 309: 1358-1361.
9. Schulz KF, Chalmers I, Hayes RJ, Altman D. Empirical evidence of bias. *JAMA* 1995; 273: 408-412.
10. Moher, D., Pham, B., Jones, A., Cook, D.J., Jadad, A.R., Moher, M., et al. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998; 352: 609-613.
11. Juni, P., Altman, D.G., Egger, M. Systematic reviews in health care: assessing the quality of controlled clinical trials. *BMJ* 2001; 323: 42-46.
12. Jadad, A.R., Moore, R.A., Carroll, D., Jenkinson, C., Reynolds, D.J., Gavaghan, D.J., et al. Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 1996; 17: 1-12.
13. Molinero, L.M. Interpretación, utilidad y limitaciones del metaanálisis. *Gastroenterol Hepatol Continuada* 2002; 1: 311-318.
14. Straus SE, Richardson WS, Gasziou P, Haynes RB. *Medicina Basada en la Evidencia: cómo practicar y enseñar la MBE. 3ª Edición en Español*. Madrid: Elsevier España; 2006.
15. Schoenfeld PS, Loftus EV. Evidence-based Medicine (EBM) in Practice: understanding tests of Heterogeneity in metaanalysis. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 1221-1223.
16. Gisbert JP, Bonfill X. ¿Cómo realizar, evaluar y utilizar revisiones sistemáticas y metaanálisis? *Gastroenterol Hepatol* 2004; 27: 129-149.

17. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF. Improving the quality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. Quality of reporting of Meta-analyses. *Lancet* 1999; 354: 1896-1900.
18. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guide to the medical literature. VI. How to use an overview. Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 1994; 272: 1367-71.
19. Guyatt G, Rennie D, editors. User's guides to the Medical literature. A Manual for Evidence-based Clinical Practice. Chicago: American Medical Association Press; 2002.

CAPÍTULO 11.

ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES: COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA, CONSENTIMIENTOS INFORMADOS

Magí Farré^{1,2}, Marta Torrens^{2,3}.

- 1 Unidad de Farmacología. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM).
Hospital del Mar. Barcelona
- 2 Universidad Autónoma de Barcelona.

1. Introducción.

Se define a la *bioética* como el estudio sistemático de la conducta humana en el ámbito de las ciencias de la vida y de la salud, analizada a la luz de los valores y principios morales. Etimológicamente proviene del griego *bios* y *ethos*, que puede traducirse como la ética de la vida, o mejor como la ética aplicada a la vida humana. La bioética con esta denominación surge a principios de los años setenta del pasado siglo cuando el progreso de las tecnologías médicas produce un choque con los postulados de la ética médica¹⁻⁴.

La bioética incluye tanto a la *asistencia clínica habitual (práctica clínica)* como a la *investigación clínica* y sus principios generales se aplican a ambas situaciones. La práctica clínica se refiere a las actividades encaminadas a diagnosticar, prevenir, o tratar una enfermedad en un paciente concreto o en un grupo de pacientes con el objetivo de cubrir las necesidades y beneficiar al individuo o colectivo y debe basarse en la mejor evidencia disponible para ofrecer el máximo beneficio y el mínimo riesgo. Las fuentes de este proceso se fundamentan en la investigación clínica que es el conjunto de actividades encaminadas a desarrollar o contribuir a la generalización del conocimiento. La investigación clínica incluye estrategias dirigidas a testar hipótesis que permitan alcanzar conclusiones útiles para mejorar el cuidado médico y la salud pública. Mientras que en la práctica habitual el paciente forzosamente deberá en lo posible beneficiarse, en el caso de la investigación clínica es posible que los participantes no obtengan de forma directa un beneficio ya que los resultados definitivos se conocerán al final de la investigación y serán entonces aplicables a futuros pacientes⁴.

La frontera entre práctica clínica habitual e investigación es a veces muy estrecha, de hecho algún tipo de investigación clínica, por ejemplo algunos estudios de tipo epidemiológico se basan en recogida de datos de la práctica habitual. Lo habitual a veces se confunde con lo deseable o con lo que hacen otros. Para definir la práctica habitual son muy útiles las guías de práctica clínica, los protocolos y consensos clínicos. Podemos decir que la práctica

clínica se basa en hacer lo justo y necesario para mejorar al paciente, ni más ni menos. Si en las visitas a los pacientes se hace algo más de lo habitual, aunque sea administrarles un cuestionario corto o extraerles un mayor volumen de sangre en una analítica ordinaria para crear una seroteca, se está investigando. Esto debe saberse ya que se trata de dos procesos separados y que tienen una regulación distinta.

En este capítulo se revisarán los aspectos bioéticos generales de la investigación clínica y se propondrá el análisis ético de un hipotético ensayo clínico para evaluar la eficacia clínica experimental de una posible vacuna para el tratamiento de la dependencia de cocaína.

2. Aspectos históricos.

Como consecuencia de los experimentos realizados en la segunda guerra mundial por nazis y japoneses en campos de concentración y al amparo de los juicios de Núremberg, se publicó en 1947 el primer documento sobre ética de la investigación médica, el llamado *Código de Núremberg*⁵. Entre los principios contenidos en el mismo se incluye la obligatoriedad de obtener el consentimiento voluntario y libre de los participantes tras recibir la información suficiente, la necesidad de que el experimento esté justificado y bien fundamentado en conocimientos previos, y la competencia de los investigadores. En 1964 aparece la *Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial*, que será desde entonces el referente internacional respecto a la investigación en humanos⁶. En 1978 la "National Commission for the protection of human subjects of biomedical and behavioral research", formada tras conocerse la existencia del experimento Tuskegee, entrega sus conclusiones en el llamado Informe Belmont⁷, en el que se mencionan como principios bioéticos básicos el respeto por las personas (o autonomía mediante el consentimiento informado), beneficencia (por la valoración de los riesgos y los posibles beneficios) y justicia (adecuada selección de los individuos participantes). En 1975 se publica una nueva versión de la Declaración de Helsinki (Tokio) en la que ya se cita la necesidad de que los proyectos de investigación en humanos estén contenidos en un protocolo escrito que deberá ser evaluado por un comité de personas independientes al proyecto⁶.

En 1982 aparecen las Directrices internacionales de investigación biomédica de la OMS-CIOMS, que se actualizan en 2002⁸. En España se publica el primer Real Decreto de ensayos clínicos con medicamentos en el que aparece la figura de los Comités de Ensayos Clínicos (CEC), que se actualiza en 1993⁹ y en el que se crean los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) que sustituyen a los CEC.

En 1995 aparece la Guía ICH tripartita y armonizada para la Buena Práctica Clínica ("Note for Guidance on Good Clinical Practice [CPMP/ICH/135/95]) consensuada dentro de International Conference of Harmonization (ICH) entre la Unión Europea (CPMP) y la FDA¹⁰. En esta guía se definen claramente las funciones de los comités éticos responsables de la evaluación de los ensayos clínicos. En 1996, aparece una nueva versión de la Declaración Helsinki (Somerset West), que se actualiza en 2000 (Edimburgo)⁶. Ese mismo año la OMS publica las Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica¹². Además el 16 de noviembre de 1996 bajo el impulso del Consejo de Europa, cuarenta países acuerdan la aprobación del llamado Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la biología y la medicina. Cuya denominación resumida es Convenio relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina, y al que también se conoce como el convenio de Oviedo, que

entró en vigor en los años siguientes en los diferentes países firmantes y en España en enero de 2000. En 1997 la UNESCO da a conocer la Declaración universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos, que se modifica en 2003^{13,14}.

La regulación europea sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano se actualiza en la Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001. En el año 2004, la legislación española adapta esta directiva con la publicación del nuevo real decreto de ensayos clínicos con medicamentos (RD 223/2004)¹⁵. El 19 de octubre de 2005 la UNESCO da a conocer la Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos¹⁶ y publica su Guía número 1 de Creación de Comités de Bioética¹⁷. En 2006 se publica en España la nueva versión de la ley del medicamento que cambia a denominarse como de Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios (Ley 29/2006, de 26 de julio)¹⁵. Se establece que "los ensayos clínicos deberán realizarse en condiciones de respeto a los derechos fundamentales de la persona y a los postulados éticos que afectan a la investigación biomédica en la que resultan afectados seres humanos, siguiéndose a estos efectos los contenidos en la Declaración de Helsinki".

Finalmente, estamos pendientes de la publicación en el Boletín Oficial del Estado de la Ley de Fomento de la Investigación Biomédica, que fue aprobado por el Senado el 5 de junio de 2007. Esta Ley regula las investigaciones en humanos que impliquen procedimientos invasivos, la donación y utilización de ovocitos y tejidos humanos, el tratamiento y almacenamientos de muestras biológicas y los biobancos. Se excluyen los ensayos clínicos con medicamentos y productos sanitarios que tienen una regulación aparte y ya comentada. En la tabla 1 se resumen cronológicamente los principales hitos de la regulación bioética.

Tabla 1. Resumen cronológico de los principales hitos de la regulación bioética.

Año	Documento / Organismo	Título / Contenido
1947	Código de Nüremberg	Obligatoriedad de consentimiento voluntario y libre de los participantes tras recibir la información suficiente, necesidad de que el experimento esté justificado y bien fundamentado en conocimientos previos y competencia de los investigadores.
1964	Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial	Referente internacional respecto a la investigación en humanos. Amplia el código de Nüremberg,
1975	Declaración de Helsinki (revisión Tokio)	Necesidad de que los proyectos de investigación en humanos estén contenidos en un protocolo escrito que deberá ser evaluado por un comité de personas independientes al proyecto.
1978	Informe Belmont	Establecimiento de los Principios bioéticos básicos: respeto por las personas (o autonomía mediante el consentimiento informado), beneficencia (por la valoración de los riesgos y los posibles beneficios) y justicia (adecuada selección de los individuos participantes).
1982	OMS España	Directrices internacionales de investigación biomédica de la OMS-CIOMS. Real Decreto de ensayos clínicos con medicamentos en el que aparece la figura de los Comités de Ensayos Clínicos (CEC)
1989	Comunidad Europea	Primera normativa de la Comunidad Europea sobre Buena Práctica Clínica (Good Clinical Practice).
1990	España	Ley del Medicamento (se crean los Comités Éticos de Investigación Clínica - CEIC).

1993	España	Real Decreto de Ensayos Clínicos con medicamentos. Regulación de los CEIC
1995	Unión Europea y FDA	Guía para la Buena Práctica Clínica ("Note for Guidance on Good Clinical Practice [CPMP/ICH/135/95]) consensuada dentro de International Conference of Harmonization (ICH) entre la Unión Europea (CPMP) y la FDA.
1996	Declaración Helsinki (revisión Somerset West). OMS Consejo de Europa (16.XI.96)	Guías Operacionales para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica Convenio relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina (Convenio de Oviedo),
1997	UNESCO	Declaración universal sobre Genoma Humano y Derechos Humanos.
2000	Declaración Helsinki (revisión Edimburgo)	
2001	Unión Europea: Directiva 2001/20/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 4 de abril de 2001.	Disposiciones legales, reglamentarias y administrativas de los Estados miembros sobre la aplicación de buenas prácticas clínicas en la realización de ensayos clínicos de medicamentos de uso humano.
2004	España	Real Decreto de ensayos clínicos con medicamentos (RD 223/2004): especificación para el estado español de la composición, responsabilidades y funciones de los CEIC.
2005	Unión Europea: Directiva 2005/28/CE de la Comisión de 8 de abril de 2005.	Establece los principios y las directrices detalladas de las buenas prácticas clínicas respecto a los medicamentos en investigación de uso humano, así como los requisitos para autorizar la fabricación o importación de dichos productos.
2006	España (Ley 29/2006)	Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. Adaptación a la normativa comunitaria e introducción de las condiciones precisas para la aprobación y realización de ensayos clínicos con medicamentos.
2007	España	Pendiente la publicación en el Boletín Oficial del Estado la Ley sobre Investigación Biomédica, (aprobada en el Senado el 05-06-07. y que regula las investigaciones en humanos que impliquen procedimientos invasivos, la donación y utilización de ovocitos y tejidos humanos, el tratamiento y almacenamientos de muestras biológicas y los biobancos).

3. Principios básicos de bioética.

Los cuatro principios básicos de la bioética son: **justicia, no maleficencia, autonomía y beneficencia**. Como los cuatro principios no tienen la misma fuerza ni obligatoriedad, se han establecido dos niveles, uno superior que es esencial y siempre obligatorio, que incluye a la justicia y no maleficencia, y otro inferior en el que están la autonomía y beneficencia^{3,4,18,19}. A continuación se describen estos cuatro principios en referencia a las investigaciones en pacientes adictos a drogas o cuando se utilizan drogas de abuso como herramienta experimental.

Justicia.

El principio de justicia obliga a tratar a todos los seres humanos con igual consideración y respeto. Implica tratarlos como iguales, con los mismos derechos y deberes y con imparcialidad. No deberían establecerse diferencias entre los humanos excepto las que redunden en beneficio de todos y en especial de los menos favorecidos. Debe haber imparcialidad en la distribución de los cuidados y recursos, por ello se deben distribuir los beneficios y las cargas de la investigación de forma equitativa.

La selección de los sujetos en la investigación no debe ser discriminatoria y debe proteger a las poblaciones vulnerables (las que no sean autónomas y/o competentes). Los grupos vulnerables incluyen: las minorías raciales, los pobres, las personas de bajo nivel educativo o los reclusos en instituciones cerradas (por ejemplo prisioneros). Es relevante que no se excluyan de la investigación grupos que pueden después beneficiarse de los resultados, por ejemplo mujeres y niños. La justicia además obliga a establecer compensaciones (indemnizaciones) por los daños derivados de la investigación. En términos sanitarios generales la justicia también se refiere al deber de imparcialidad en la distribución de los cuidados y recursos. Como puede verse la justicia en sentido amplio incluye a los otros tres principios. Así, al tratar a las personas con igual consideración y respeto, aunque ellos no lo quieran o lo acepten, estamos aceptando sus proyectos y decisiones, y por tanto respetando su autonomía. No tratarlas justamente podría inflingirles un mal y no está permitido hacer mal a otro. Como puede verse el principio de justicia tampoco puede separarse del de no maleficencia y beneficencia. En referencia a la selección de los sujetos debe asegurarse que se hace de forma justa, que se escoge la población más adecuada para el buen fin de la investigación y la extrapolación de los resultados.

En el campo de la investigación con drogas, ¿qué tipos de sujetos debemos emplear? Podemos seleccionar diferentes poblaciones dependiendo del tipo de estudio y sus objetivos. Así son potenciales sujetos de investigación:

1. *Sujetos sanos que no tienen experiencia con ninguna droga.* Generalmente constituyen el grupo control. Pero si se trata de estudios experimentales, el hecho de administrar una sustancia o droga por primera vez no está exento de problemas éticos ya que supone una exposición indeseable y como consecuencia existe el riesgo de que persista el consumo tras el experimento. Es importante además tener en cuenta factores genéticos (por ejemplo, se sabe que los hijos de alcohólicos tienen mayor riesgo de alcoholismo y que además presentan una respuesta distinta a los efectos del alcohol que las personas similares sin ese antecedente familiar).

La selección de sujetos sanos puede justificarse en alguno de los siguientes supuestos: a) el estudio sólo puede ser resuelto validamente con su participación, b) no es factible el uso de otras poblaciones de sujetos y c) existe una relación beneficio riesgo muy favorable.

2. *Sujetos que tienen experiencia con otras drogas pero no con la del experimento.* En principio debe evitarse el uso de sujetos "naive" para la droga en estudio. Como se ha comentado en el apartado anterior puede existir riesgo de continuación en el consumo tras el experimento. Sólo es justificable usar drogas similares a las que haya consumido previamente si se cumplen algunos de los enunciados del apartado anterior.
3. *Sujetos que tienen experiencia con la droga que se utilizará en el experimento.*

En este caso podemos definir varios subgrupos de individuos:

3.1 Personas con experiencia de uso recreativo u ocasional.

El experimento podría inducir un cierto riesgo de escalada y el progreso hacia consumos más frecuentes. Este tipo de población sólo debe utilizarse para sustancias que hayan consumido previamente o aquellas con efectos parecidos. Debería asegurarse que la persona ha tenido una experiencia similar a la que podemos inducir en el estudio. Por ejemplo, si administramos una dosis elevada de alcohol será preciso que el sujeto tenga experiencia previa con dosis similares o que se haya emborrachado. En este ejemplo,

no podemos seleccionar una persona que aunque bebe alcohol, lo hace en cantidades bajas y nunca se ha emborrachado.

3.2. Personas abusadoras de la sustancia (criterio médico de consumo perjudicial o abuso). El experimento podría inducir un cierto riesgo de escalada y el progreso hacia consumos más intensivos y dependencia.

3.3. Sujetos dependientes de la sustancia (adictos). Se consideran sujetos que deben recibir tratamiento para su adicción. La participación en el estudio no debe suponer una interferencia en el proceso terapéutico, no debe retrasar su inicio. En todo caso es obligatorio ofrecer tratamiento posterior al estudio si este no había comenzado. Una pregunta que surge aquí y en el apartado de la autonomía, ¿son realmente autónomos los adictos a sustancias?

3.4. Individuos exconsumidores. Son aquellos que ya no consumen pero que nunca presentaron criterios de dependencia en el pasado. Existe riesgo de recaída en el consumo.

3.5. Sujetos exadictos. Son aquellos que ya no consumen pero que han tenido criterios de dependencia en el pasado. Existe un riesgo de recaída que es más relevante ya que la enfermedad era más grave. Es obligatorio el seguimiento y se debe ofrecer ayuda y asistencia si es el caso.

Se han publicado distintos estudios que han evaluado, en los sujetos que habían sido voluntarios en experimentos en los que se administraron drogas, el uso de sustancias tras su participación. Los grupos comprendían desde exadictos a personas "naive" que habían recibido opioides, cocaína y alcohol. Los resultados han demostrado que el hecho de participar en las investigaciones no incrementó el uso posterior de drogas. Incluso en alguno de ellos parece que disminuyó el consumo²⁰⁻²³.

Otro aspecto de la selección de sujetos es la inclusión desproporcionada de determinadas razas. En los Estados Unidos, la proporción de participantes afroamericanos en experimentos es mayor a su proporción en la población general. También es verdad que la proporción de adictos y pobres es mayor en sujetos de color. Los aspectos relativos a la raza deben ser analizados con sumo cuidado para no chocar con el principio de distribución justa o selección racista.

La inclusión de menores o mujeres embarazadas debe regirse por los criterios generales de investigación. Sólo se emplearán estas poblaciones si antes se ha experimentado en adultos y no embarazadas. Obviamente sólo se experimentará en estos grupos si los resultados pueden beneficiar directamente a estas poblaciones.

Es necesario que no se malbaraten recursos en la realización de estudios sin objetivos claros, mal planeados o pobremente ejecutados. La corrección del protocolo, la selección de los sujetos, la ejecución del estudio y el análisis de los resultados son básicos para obtener un resultado válido. Estos aspectos implican tanto a la no maleficencia como a la justicia. La justicia se encarga también de la priorización y asignación de recursos. Lo justo es sólo dedicar recursos a los proyectos que tengan garantías de obtener resultados válidos. Finalmente es preciso que exista un compromiso, mediante una póliza de seguros, para compensar a los sujetos de los daños causados durante los ensayos^{3,4,18,19}.

No maleficencia

Este principio establece que no se debe hacer daño o mal a las personas, ni aún cuando nos lo soliciten. Representa el *primum non nocere* de la tradición médica hipocrática. Todo hombre tiene la obligación moral de respetar la vida y la integridad física de las personas, incluso en el caso de que éstas les den permiso para actuar en contra. Nadie tiene obligación moral de hacer el bien a otra persona en contra de su voluntad, pero sí está obligado a no hacerle mal. La no maleficencia es un principio absoluto y anterior a la autonomía de las personas. La no maleficencia procura el bien individual de cada persona mientras que la justicia es el fundamento del bien común. Como hemos dicho anteriormente la justicia y la no maleficencia son inseparables, pero en caso de conflicto el bien común está por encima del bien individual, (por ejemplo el tratamiento obligatorio de la tuberculosis en individuo un bacilífero activo).

Incluir a seres humanos en una investigación científica que no va a tener validez científica puede considerarse maleficente. La validez científica requiere una hipótesis experimental fundada y plausible, una corrección metodológica en el diseño y durante la ejecución del estudio, y la inclusión de un número de sujetos que permita extraer conclusiones. El protocolo de investigación debe ser correcto de tal forma que permita llegar a conclusiones válidas. La metodología debe ser la adecuada. El investigador debe ser competente, estar preparado técnicamente para desarrollar el estudio, para atender las necesidades del mismo, incluidos los problemas médicos y los efectos indeseables. En el caso de que los investigadores no sean médicos se precisa que un médico responsable que tome a su cargo el estado de salud de los participantes.

La ignorancia, impericia, imprudencia o negligencia conducen inevitablemente a provocar daño, ya sea directo o indirecto. Un protocolo pobre, una selección inadecuada de los sujetos o una ejecución deficiente conducen a un estudio no válido. Lo que significa que es un estudio inútil, y en términos de asignación de recursos es un fraude. Lo inútil hace perder tiempo, dinero y en resumidas cuentas es dañino ya que expone a riesgo sin posibilidad de beneficio individual o colectivo.

Ya se ha comentado en el apartado de justicia que la administración de drogas a algunos sujetos puede ser perjudicial. La selección adecuada de los individuos es básica en este punto. En referencia a una droga en concreto, es importante definir la dosis y la vía de administración. En cuanto a las dosis debe ser suficiente y no sobrepasar los límites de la experiencia previa del sujeto. En cuanto a la vía de administración, especialmente en exadictos se intentará evitar aquella que utilizaba el sujeto en su dependencia. Se conoce que para la dependencia son importantes además de las propias drogas otros factores. La parafernalia asociada a la vía intravenosa puede desencadenar un deseo irrefrenable de consumo. Si la vía es distinta se evita esta asociación.

Otro aspecto relevante viene derivado de la condición de ilegalidad de las drogas. Debe asegurarse que un sujeto tiene experiencia con una droga. Muchas veces existen impurezas, contaminantes o se trata directamente de sustancias distintas a la que cree el sujeto. Una historia minuciosa o un análisis a tiempo pueden servir para confirmar la selección de un individuo con la experiencia adecuada^{3,4,18,19}.

Autonomía (respeto por las personas).

Se puede resumir como la obligación de tratar a las personas como seres autónomos y respetar sus opiniones y elecciones. Por ello antes de incluir una persona en un proyecto de investigación debe obtenerse su consentimiento. El consentimiento requiere una información adecuada, su comprensión (consentimiento informado) y la voluntariedad. Los sujetos que no sean autónomos o competentes, por ejemplo algunos enfermos con trastornos mentales, menores o personas en coma, deben ser protegidos y se necesitará el consentimiento de sus representantes o tutores. La confidencialidad y privacidad de los datos es una forma de respetar la autonomía. Es obligatorio respetar la legislación sobre estos dos aspectos (Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal). En el apartado de consentimiento informado de este artículo se completa este principio.

Algunos grupos de personas que participan en estudios con drogas de abuso podrían considerarse en el límite de la autonomía. Si la persona es un adicto activo deberá asegurarse que el consentimiento se obtiene en momentos de sobriedad. Si está intoxicado o en pleno síndrome de abstinencia será incapaz de decidir. La presencia de enfermedades como el SIDA es frecuente y relevante para la autonomía. Muchos toxicómanos tienen un nivel cultural muy bajo y pueden considerarse casi analfabetos, por ello es dudoso que pueda asegurarse la comprensión. La pobreza también es una situación frecuente y que debe tenerse en cuenta en estudios sin finalidad terapéutica, donde se acostumbra a compensar a los sujetos por su participación. Como se comenta en el apartado de beneficencia, en ocasiones el único beneficio individual de la participación es una compensación económica. El dinero puede actuar como forma directa de coerción y facilitar la explotación de los económicamente necesitados. Para evitar problemas, en algunos centros no se entrega el dinero en efectivo sino que se pagan facturas o se ofrecen suministros. En ocasiones se paga en varios plazos y es necesario que el sujeto demuestre que no consume. Cada tipo de estudio y de sujeto aconseja una aproximación distinta y particular. El hecho de existir compensación económica obliga a mucha prudencia. Puede darse el caso que el participante se gaste toda la compensación en adquirir drogas. Podríamos decir, exagerando, que el sujeto participa para poder consumir. Es evidente que estos aspectos deben ser tratados con mucha prudencia, ya que se podría acusar a los investigadores de facilitar o promover el consumo^{3,4,18,19,24}.

Beneficencia.

Este principio formula que se debe procurar favorecer a los sujetos de la investigación y exponerlos a los mínimos riesgos. Deben maximizarse los beneficios previsibles, y minimizar los posibles riesgos o incomodidades, intentando prevenir los daños. Se requiere para ello una buena fundamentación científica antes de iniciar la nueva investigación (estudios previos en animales o humanos) y exige la cuantificación del posible riesgo (mínimo, mayor que el mínimo).

Cualquier estudio debe tener un fundamento científico, que habitualmente se apoya en resultados de experimentos previos similares en humanos y/o trabajos en animales de experimentación. No debería exponerse a humanos si existen modelos animales que pueden predecir exactamente lo que ocurrirá en el hombre. Aún así, llega un momento que la extrapolación a humanos es imposible. Continuar con los experimentos en animales no conduce a mayor conocimiento y por tanto viola los principios éticos de la investigación en animales.

No debe iniciarse una investigación si su objetivo no está bien formulado y se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre el problema. Otro aspecto a tener en cuenta es la posible aportación científica derivada del estudio. El progreso se hace de pequeñas aportaciones, pero también es cierto que existen muchos estudios que son simples repeticiones y por ello no aportan nada. En estos casos el posible beneficio se reduce. Incluso podríamos hablar de maleficencia si realizamos investigaciones inútiles. Preguntas como las siguientes son fundamentales para esta apreciación:

- ¿Es necesario hacer esta investigación en humanos?
- ¿No es suficiente con saber lo que pasa en los consumidores habituales, lo que vemos en caso de intoxicaciones o lo que nos explican cuando les preguntamos?
- ¿Es suficiente conocer los efectos de las drogas de abuso por las consecuencias de su uso incontrolado?

Para algunos problemas, los estudios en animales o los casos de intoxicaciones o encuestas a consumidores son suficientes. En ocasiones estas observaciones previas son las que animan a realizar estudios experimentales en aspectos no abordables en esos otros modelos de investigación.

En la investigación clínica debemos separar los estudios con finalidad terapéutica y los estudios sin finalidad terapéutica. En los primeros se supone que la droga puede ser una alternativa para la terapia de la enfermedad, y que de alguna manera podría ser beneficiosa. Podría justificarse su uso, siempre que se evaluaran adecuadamente los posibles riesgos (favorecer la adicción, producir dependencia) e intentaran evitarse. Deberá existir una atención especial para vigilar la aparición de estos fenómenos y proporcionar cuidado adecuado para evitar sus complicaciones. Será obligatorio hacer un seguimiento y en su caso ofrecer ayuda y/o tratamiento. La posible producción de daño se trata en el apartado de no maleficencia y las implicaciones del tipo de sujeto se revisan en el apartado de autonomía.

En los estudios sin finalidad terapéutica, el sujeto en principio no recibirá ningún beneficio sobre su enfermedad ya que no está enfermo. De hecho, tras la administración de una sustancia a un sujeto no enfermo, es posible que aparezcan efectos indeseables o molestias. En estas circunstancias parece que existe más riesgo que beneficio. Ocurre siempre que se emplean sujetos sanos en investigación con medicamentos o drogas. Deberá por ello procurarse que las condiciones del experimento aseguren el mínimo de molestias o riesgos. Esto obliga a ser muy prudente en los procedimientos (por ejemplo extracciones de sangre) y en las dosis a administrar. No está justificado administrar sustancias a dosis que a priori pueden causar problemas. De nuevo debe considerarse la posibilidad de facilitar el abuso y la dependencia.

En ambos casos se deberá intentar prever y minimizar los riesgos. Para minimizarlos se deberán definir unos criterios adecuados de inclusión y exclusión, monitorizar de cerca de los participantes, actuar rápidamente en caso de complicaciones médicas y ofrecer un seguimiento a largo plazo^{3,4,18,19}.

En todo caso como formulan la Declaración de Helsinki y el Convenio de Oviedo: "Deberá prevalecer, en todo momento, el interés del sujeto sobre cualquier otro interés científico y social" y "El interés y el bienestar del ser humano deberán prevalecer sobre el interés exclusivo de la sociedad o la ciencia", respectivamente.

3. Consentimiento Informado.

Un estudio debe contar con una información a los participantes adecuada y que cumpla la función de permitir al sujeto decidir entre las alternativas posibles. Se requiere información acerca de la finalidad y la naturaleza del estudio o experimento, sus riesgos y consecuencias, la confidencialidad de su identidad, la posibilidad de retirar el consentimiento, la posibilidad de no aceptar la participación sin que ello implique alteración en la relación médico-enfermo, la existencia de un seguro y/o cláusulas de indemnización en caso de daño objetivo, la posibilidad de solicitar mayor información y la existencia de contactos para clarificar cualquier aspecto de la investigación. El lenguaje tiene que ser comprensible. La información debe ser suficiente y equilibrada para poder sopesar las ventajas y los inconvenientes. Los consentimientos kilométricos sólo sirven para diluir la información relevante. En la tabla 2 se detallan los aspectos mínimos que debe contener una hoja de información para los participantes en un ensayo clínico.

Tabla 2. Contenido mínimo de una hoja de información a un posible participante en un ensayo clínico.

Hoja de información para el posible participante
<p><i>Este es el documento escrito, específico para cada ensayo clínico, que se entregará al posible participante antes de que éste otorgue su consentimiento para ser incluido en el mismo. Contendrá información referente a los siguientes aspectos del ensayo clínico:</i></p>
<ul style="list-style-type: none"> • <i>Título del ensayo clínico. Versión y fecha.</i> • <i>Objetivo.</i> • <i>Metodología empleada.</i> • <i>Tratamiento que puede serle administrado, haciendo referencia al placebo, si procede.</i> • <i>Beneficios esperados para él o la sociedad.</i> • <i>Incomodidades y riesgos derivados del estudio (número de visitas, pruebas complementarias a que se someterá ...).</i> • <i>Posibles acontecimientos adversos.</i> • <i>Tratamientos alternativos disponibles.</i> • <i>Carácter voluntario de su participación, así como posibilidad de retirarse del estudio en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación médico-enfermo ni se produzca perjuicio en su tratamiento.</i> • <i>Personas que tendrán acceso a los datos del voluntario y forma en que se mantendrá la confidencialidad.</i> • <i>Modo de compensación económica y tratamiento en caso de daño o lesión por su participación en el ensayo, tal como consta en la Ley del Medicamento.</i> • <i>Investigador responsable del ensayo y de informar al sujeto y contestar a sus dudas y preguntas, y modo de contactar con él en caso de urgencia.</i>

El investigador comprobará que el sujeto comprende lo que se le solicita. Pueden hacerse preguntas para estar en la certeza de que el sujeto sabe lo que implica su participación. También debería darse un tiempo para que el paciente o voluntario puedan pensar, consultar y decidir. Idealmente debería informarse y obtenerse el consentimiento en días distintos.

En los sujetos en los que se dude de su capacidad o competencia será obligatoria la presencia de testigos o representantes. Pueden considerarse entre los incapaces las personas con dificultades en la comprensión escrita o analfabetos y aquello que tienen mermadas sus facultades mentales. Deberá asegurarse que comprenden verbalmente todo lo anterior y especificarlo claramente ante un testigo. Aún así, el caso del analfabetismo total o funcional requiere mucha atención y posiblemente sería mejor no incluir a los sujetos.

Debe asegurarse que el sujeto toma su decisión de forma voluntaria. La presencia del investigador puede ser coercitiva. Dejar un tiempo o que el sujeto pueda hablar con otras personas puede facilitar la asertividad del paciente^{3,4,6,18,19,24}. En la tabla 3 se presenta un posible modelo de consentimiento informado.

Tabla 3. Modelo de consentimiento informado por escrito.

Título del ensayo:
Yo, (nombre y apellidos del participante)
He leído la hoja de información que se me ha entregado.
He podido hacer preguntas sobre el estudio.
He recibido suficiente información sobre el estudio.
He hablado con: (nombre y apellidos del investigador).
Comprendo que mi participación es voluntaria.
Comprendo que puedo retirarme del estudio:
1.º Cuando quiera.
2.º Sin tener que dar explicaciones.
3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.
Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.
Fecha
Firma del participante
Fecha
Firma del Investigador

4. Comités éticos de investigación clínica (CEIC).

Un CEIC es un organismo independiente encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo. Revisa los ensayos clínicos con medicamentos y otros protocolos de investigación^{6,112,15,17}. Los comités que revisan la investigación en humanos reciben distintas denominaciones en los diferentes países. Así se conocen también como Comisión de Investigación (Research Committee), Comité de Ética o Comité Ético (Ethics Committee), Consejos Institucionales de Revisión (Institutional Review Board, IRB) y Comité de Ensayos Clínicos.

En España los CEIC fueron creados para evaluar y aprobar los ensayos clínicos con medicamentos y las investigaciones clínicas con productos sanitarios. No deben confundirse con las Comisiones de Investigación (que revisan la pertinencia de los estudios) ni con los Comités de Ética Asistencial (CEA). El CEIC sólo tiene funciones en investigación no en asistencia.

El RD 223/2006 define a los CEIC como un organismo independiente, constituido por profesionales sanitarios y miembros no sanitarios, encargado de velar por la protección de los derechos, seguridad y bienestar de los sujetos que participen en un ensayo y de ofrecer garantía pública al respecto, mediante un dictamen sobre el protocolo del ensayo, la idoneidad de los investigadores y la adecuación de las instalaciones, así como los métodos y los documentos que vayan a utilizarse para informar a los sujetos del ensayo con el fin de obtener su consentimiento informado. En el caso de ensayos clínicos multicéntricos, el CEIC encargado de emitir el dictamen se denomina Comité Ético de Investigación Clínica de Referencia. En España, sólo se puede realizar un ensayo clínico con medicamentos o productos sanitarios si está aprobado por un CEIC y autorizado por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios¹⁵.

Ese mismo RD223/2006 regula específicamente sus funciones, su acreditación, composición, requisitos mínimos respecto a medios e infraestructura, normas de funcionamiento, criterios de evaluación y procedimientos para dictamen y dictamen único. Aunque en el RD citado sólo se mencionan sus funciones respecto a evaluar los aspectos metodológicos, éticos y legales de los ensayos clínicos, evaluar las modificaciones relevantes de los ensayos clínicos autorizados y realizar un seguimiento del ensayo, desde su inicio hasta la recepción del informe final, de hecho la normativa autonómica les confiere potestad sobre la mayor parte de investigación en humanos.

Composición.

La composición para el caso de la evaluación de ensayos clínicos debe cumplir unos mínimos que incluyen al menos 9 miembros incluyendo médico/s, un farmacólogo clínico, un farmacéutico de hospital, un diplomado universitario en enfermería, al menos un miembro debe ser independiente de los centros en que se lleven a cabo las investigaciones, al menos dos serán ajenos a profesiones sanitarias y uno de ellos licenciado en derecho. Si existe Comisión de Investigación o Comité Ético Asistencial, un miembro de cada uno de ellos deberá estar en el CEIC¹⁵.

Requisitos mínimos.

Como requisitos mínimos, deberá tener unas instalaciones específicas que permitan la realización de su trabajo, en condiciones que garanticen la confidencialidad. Deberán disponer de un espacio apropiado para la secretaría del comité, para la realización de

las reuniones y para el manejo y archivo de documentos confidenciales. Habrá de tener un equipamiento informático con capacidad suficiente para manejar toda la información generada por el comité y disponibilidad de un sistema rápido de transmisión de información. Deberá tener suficiente personal administrativo y técnico que permita al comité poder ejercer de manera apropiada sus funciones. También contará con un presupuesto anual de funcionamiento¹⁵.

Normas de funcionamiento.

En cuanto a sus normas de funcionamiento, ninguno de sus miembros podrá percibir ninguna remuneración por parte promotor. Deberá elaborar y seguir procedimientos normalizados de trabajo (PNT) que como mínimo se referirán a:

- a) La composición y requisitos que deben cumplir sus miembros.
- b) La periodicidad de las reuniones, que al menos deberá ser mensual.
- c) El procedimiento para convocar a sus miembros.
- d) Los aspectos administrativos, incluyendo la documentación que debe presentarse.
- e) Los casos en que se pueda realizar una revisión rápida de la documentación correspondiente a un ensayo clínico y el procedimiento que debe seguirse en estos casos.
- f) La evaluación inicial de los protocolos y sistema de seguimiento de los ensayos.
- g) Los mecanismos de toma de decisiones.
- h) La preparación y aprobación de las actas de las reuniones.
- i) El archivo y conservación de la documentación del comité y de la relacionada con los ensayos clínicos evaluados.

En caso de necesidad puede buscar asesoramiento en personas expertas. Así, cuando el comité evalúe protocolos de investigación clínica con procedimientos quirúrgicos, técnicas diagnósticas o productos sanitarios, contará con el asesoramiento de al menos una persona experta en el procedimiento o tecnología que se vaya a evaluar. Si estos se refieren a menores o a sujetos incapacitados, contará con el asesoramiento de al menos una persona con experiencia en el tratamiento de la población que se incluya en el ensayo.

El investigador principal o los colaboradores de un ensayo clínico no podrán participar en la evaluación, ni en el dictamen de su propio protocolo, aun cuando sean miembros del comité. En cada reunión del comité quedará recogida en el acta correspondiente, en la que se detallarán como mínimo los miembros asistentes, que para cada estudio evaluado se han ponderado los aspectos contemplados en este real decreto y la decisión adoptada sobre cada ensayo¹⁵.

Criterios de evaluación.

El CEIC evaluará el protocolo, el manual del investigador y el resto de la documentación que acompañe a la solicitud y emitirá su dictamen tomando en consideración, en particular, las siguientes cuestiones:

- a) La pertinencia del ensayo clínico, teniendo en cuenta el conocimiento disponible.
- b) La pertinencia de su diseño para obtener conclusiones fundamentadas con el número adecuado de sujetos en relación con el objetivo del estudio.

- c) Los criterios de selección y retirada de los sujetos del ensayo, así como la selección equitativa de la muestra.
- d) La justificación de los riesgos e inconvenientes previsibles en relación con los beneficios esperables para los sujetos del ensayo, para otros pacientes y para la comunidad, teniendo en cuenta el principio de protección de los sujetos del ensayo.
- e) La justificación del grupo control (ya sea placebo o un tratamiento activo).
- f) Las previsiones para seguimiento del ensayo.
- g) La idoneidad del investigador y de sus colaboradores.
- h) La idoneidad de las instalaciones.
- i) La idoneidad de la información escrita para los sujetos del ensayo y el procedimiento de obtención del consentimiento informado, y la justificación de la investigación en personas incapaces de dar su consentimiento informado.
- j) El seguro o la garantía financiera previstos para ensayo.
- k) Las cantidades y, en su caso, previsiones de remuneración o compensación para los investigadores y sujetos del ensayo y los aspectos relevantes de cualquier acuerdo entre el promotor y el centro, que han de constar en un contrato.
- l) El plan previsto para el reclutamiento de los sujetos.

El CEIC realiza tanto la evaluación de los aspectos éticos como metodológicos de los ensayos clínicos y proyectos de investigación. Ambas evaluaciones son necesarias y complementarias. Así, un protocolo técnicamente correcto puede ser o no ser éticamente correcto, pero lo cierto es que un protocolo técnicamente incorrecto nunca puede ser éticamente correcto. La evaluación ética cae fundamentalmente en los miembros no sanitarios y revisa los principios bioéticos, la información que se proporciona a los sujetos, los riesgos y posibles beneficios, la selección de los sujetos, la protección de sujetos vulnerables o no autónomos y la compensación por daños y seguro de responsabilidad civil. La evaluación de los aspectos metodológicos la realizan fundamentalmente los miembros sanitarios e incluye una valoración de la justificación del estudio, su diseño, la selección de los sujetos (definición de enfermedad, criterios de inclusión y exclusión), la variable principal y las secundarias, el cálculo del tamaño de la muestra y el análisis estadístico¹⁵.

Otros aspectos.

Se obliga a proponer un calendario de reuniones para conseguir el dictamen único en 60 días naturales. Se da un plazo máximo de 35 días para aprobar las modificaciones relevantes en 35 días. Es obligatorio enviar al CEIC la información de reacciones adversas graves e inesperadas¹⁵

Investigación genética.

Cada vez es más frecuente la recogida de muestras biológicas para hacer determinaciones genéticas con el objetivo de conocer la influencia de los genes y sus mutaciones en la expresión de las enfermedades o los efectos terapéuticos o tóxicos de los tratamientos. Las muestras genéticas, tejidos, células o directamente ADN aislado, requieren una consideración especial al contener el código genético de una persona. Los genes pueden ofrecer información sobre la predisposición a enfermedades incluso en personas asintomáticas. Como contienen información heredable, trascienden al propio individuo y pueden afectar a su familia y/o a sus descendientes. Además estas muestras permiten la clonación¹⁴.

Por todo ello han requerido una legislación especial que atienda a sus peculiaridades y que proteja a los individuos. La futura Ley de fomento de la investigación biomédica aclara algunos de estos aspectos, que están además contenidos en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de la UNESCO^{13,14} y en el Convenio relativo a los Derechos Humanos y Biomedicina del Consejo de Europa¹¹. Debe recordarse que este último convenio prohíbe "cualquier intervención destinada a crear un ser humano genéticamente idéntico a otro, ya sea vivo o muerto" y por ello la clonación humana.

Todo ello obliga a que deba existir una información y un consentimiento específico para los estudios genéticos. Este debe incluir algunos de los apartados generales que se presentan en la tabla 3, pero deben especificarse al menos otros aspectos como^{25,26}:

- Las determinaciones genéticas que se van a realizar (especificar los genes que está previsto estudiar)
- Especificar que el material sólo se utilizará para ese estudio y genes concretos o si se va a utilizar en el futuro para conocer otros genes distintos de la misma enfermedad. En todo caso no parece razonable utilizar las muestras de pacientes que padecen una enfermedad para cualquier otra patología no relacionada. Una posibilidad es solicitar un nuevo consentimiento para los nuevos análisis.
- En caso de que el gen en estudio pudiera tener un valor predictivo positivo para una enfermedad y que ésta sea grave, se impone la información y consejo genético.
- Especificar el manejo de las muestras, especialmente respecto a la confidencialidad, identificación y anonimato, lugar de almacenamiento, período máximo de conservación y condiciones de destrucción. También deberá especificarse la cesión de estas muestras a terceros.
- Derecho del sujeto al acceso y a la rectificación de la información genética.
- Obtención de posibles patentes.

Tabla 3. Modelo de consentimiento informado por escrito.

<p>Título del ensayo:</p> <p>Yo, (nombre y apellidos del participante)</p> <p>He leído la hoja de información que se me ha entregado.</p> <p>He podido hacer preguntas sobre el estudio.</p> <p>He recibido suficiente información sobre el estudio.</p> <p>He hablado con: (nombre y apellidos del investigador).</p> <p>Comprendo que mi participación es voluntaria.</p> <p>Comprendo que puedo retirarme del estudio:</p> <p>1.º Cuando quiera.</p> <p>2.º Sin tener que dar explicaciones.</p> <p>3.º Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.</p> <p>Presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.</p> <p>Fecha</p> <p>Firma del participante</p> <p>Fecha</p> <p>Firma del Investigador</p>

5. Información de Bioética en Internet

Existen muchas páginas web sobre bioética en Internet. Se han seleccionado algunas que para los autores son útiles por sus contenidos o por que representan organizaciones que han contribuido de forma significativa al desarrollo de la misma (ver tabla 4).

Tabla 4. Páginas web de interés en Bioética e investigación clínica.

Organismo / Organización / Persona	Dirección internet
Asociación Médica Mundial	www.wma.net
Organización Mundial de la Salud	www.who.int
Comisión Europea	http://ec.europa.eu/research/biosociety/bioethics
UNESCO	www.unesco.org
Agencia Española de Medicamentos	www.agemed.es
CIOMS	www.cioms.ch
Kennedy Institute of Ethics	www.georgetown.edu/research/kie
Unidad Bioética OPM-OMS	www.bioetica.ops-oms.org
Bioética.org	www.bioetica.org
Bioethics.net	www.bioethics.net
Bioética en la red	www.bioeticaweb.com
Margarita Boladeras	www.bioeticanet.info
Fundación Víctor Grífols y Lucas	www.fundaciongrifols.org
Investigació Clínica i Bioètica	www.icf.uab.es/icbdigital
Bioética & Debat	www.bioetica-debat.org
Sociedad Internacional de Bioética	www.sibi.org
Asociación Bioética Fundamental y Clínica	www.asociacionbioetica.com/
Asociación Española de Bioética y Ética Médica	www.aebioetica.org/
Instituto Borja de Bioética	www.ibbioetica.org

6. Caso clínico.

En la tabla 5 se propone un caso clínico sobre una posible investigación de una vacuna para el tratamiento de la dependencia de cocaína en forma de un ensayo clínico. Los datos preliminares están basados en dos artículos publicados^{27,28}.

Tabla 5. Caso clínico para evaluación: Eficacia inicial de una nueva vacuna para la dependencia de cocaína.

Se ha desarrollado un nuevo medicamento para el tratamiento de la dependencia de cocaína que se muestra eficaz en modelos de animales adictos a la cocaína. Los animales que lo reciben no notan los efectos de la cocaína, y disminuye la autoadministración de la droga, por lo que se piensa que podría ser útil en la prevención del uso. Se han realizado estudios de primera administración en voluntarios consumidores de cocaína y su tolerabilidad es excelente. La administración durante varias semanas produce una respuesta biológica (concentración de anticuerpos anticocaína) durante unos seis meses. Los sujetos participantes que recibieron la dosis más elevada de la vacuna refirieron que los efectos de dosis autoadministradas de cocaína les produjeron menos efectos y su consumo global de la droga fue menor que en los que recibieron la dosis más baja de vacuna.

Se propone iniciar los estudios iniciales de eficacia en pacientes y se piensa en evaluar si la vacunación interfiere en los efectos de la cocaína. Para ello se precisa dar una inyección de cocaína de forma experimental. Si el producto es eficaz las personas notarán menos efectos de la cocaína. El diseño del estudio será aleatorio, doble ciego, controlado con placebo. De tal forma que unos recibirán la vacuna (una inyección subcutánea cada dos semanas, en total 5 inyecciones) y los otros recibirán placebo. Los voluntarios, que serán sujetos con experiencia previa en uso de cocaína (o ex-adictos), participarán en dos sesiones experimentales en que recibirían la dosis de cocaína. El orden de las sesiones será asignado al azar. En una de ellas se les dará el nuevo medicamento y un rato después una inyección de cocaína. En la otra sesión recibirán primero placebo y después una inyección de cocaína. Si el medicamento es eficaz los efectos de la cocaína serán menores. Todos los participantes serán varones. Como el estudio no tiene interés terapéutico se piensa en que los participantes reciban una compensación económica. Se tomarán muestras para separar ADN y su análisis genético posterior.

Ud. es un miembro del Comité Ético de Investigación Clínica y uno de los investigadores del hospital le consulta su opinión personal sobre el citado estudio para ver si el CEIC podría aprobarlo en el futuro.

En la tabla 6 se especifican los aspectos bioéticos más relevantes de la discusión del ensayo clínico propuesto

Tabla 6. Evaluación de aspectos bioéticos del ensayo clínico propuesto (ver tabla 5).

Principio bioético	Aspectos a evaluar
Justicia	<p>Selección de participantes (sujetos con experiencia previa en uso de cocaína o ex-adictos).</p> <p>Selección únicamente de hombres.</p> <p>Compensación por daños (seguro de responsabilidad civil).</p>
No maleficencia	<p>Evaluar diseño experimental y las variables de evaluación de resultados (eficacia y seguridad).</p> <p>Administración experimental de cocaína en sujetos con experiencia previa en uso de cocaína o ex-adictos. Riesgo de escalada o recaída en el consumo.</p> <p>Importante la vía de administración previa de la cocaína. En el estudio se administra por vía intravenosa.</p> <p>Proporcionar seguimiento y terapia si se requiere.</p>
Beneficencia	<p>Justificación científica y estudios previos en animales y humanos. Relación riesgo-beneficio.</p> <p>Objetivo no terapéutico del estudio.</p> <p>Riesgos de la vacuna.</p> <p>Riesgos de la cocaína.</p>
Autonomía	<p>Asegurarse de que entiende y consiente.</p> <p>La participación supone una compensación económica.</p> <p>Habrá que valorar si el pago puede interferir en la decisión de participar o no participar (¿son realmente autónomos?).</p> <p>Justificar la extracción de material genético.</p> <p>Consentimiento específico para estudio genético.</p>

7. Referencias.

1. Boladeras M. Bioética. Madrid: Síntesis; 1998.
2. Couceiro A (ed). Bioética para clínicos. Madrid: Editorital Triacastela; 1999.
3. Gracia D. Procedimientos de decisión en ética clínica. Madrid: Eudema; 1991.
4. Beauchamp TL, Childress JF. Principios de Ética Biomédica. Barcelona: Masson; 1999.
5. Tribunal Internacional de Nüremberg. Código de Nüremberg. 1947 (se puede consultar en www.bioeticaweb.com).
6. Asociación Médica Mundial. Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos 2000 (se puede consultar en www.wma.net/s/ethicsunit/helsinki.htm).
7. Comisión nacional para la protección de los sujetos humanos de investigación biomédica y del comportamiento. Informe Belmont. Principios y guías éticos para la protección de los sujetos humanos de investigación. 1978 (se puede consultar en http://iier.isciii.es/er/pdf/er_belmo.pdf).
8. Council for International Organizations of Medical Sciences (CIOMS). International Ethical Guidelines for Biomedical Research Involving Human Subjects. 2002 (se puede consultar en www.cioms.ch/frame_guidelines_nov_2002.htm).
9. Real Decreto 561/1993, de 16 de abril en el que se establecen los requisitos para la realización de ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, jueves 13 de mayo de 1993.
10. European Medicines Agency. Note for guidance on Good Clinical Practice. (CPMP/ICH/135/95). 1996 (se puede consultar en [/www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf](http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf)).
11. Instrumento de Ratificación del Convenio para la protección de los derechos humanos y la dignidad del ser humano con respecto a las aplicaciones de la Biología y la Medicina (Convenio relativo a los derechos humanos y la biomedicina), hecho en Oviedo el 4 de abril de 1997. Boletín Oficial del Estado, miércoles 20 octubre 1999.
12. Organización Mundial de la Salud (OMS). Guías Operacionales Para Comités de Ética que Evalúan Investigación Biomédica. 2000 (se puede consultar en www.who.int/tdr/publications/publications/ethics.htm).
13. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos. 1997 (se puede consultar en www.unesco.org/shs/ethics).
14. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Declaración Internacional sobre los Datos Genéticos Humanos 2003 (se puede consultar en www.unesco.org/shs/ethics).
15. Real Decreto 223/2004, de 6 de febrero, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos. Boletín Oficial del Estado, sábado 7 de febrero de 2004.

16. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Declaración universal sobre Bioética y Derechos Humanos. 2005 (se puede consultar en www.unesco.org/shs/ethics).
17. Organización de las Naciones Unidas para la Educación, la Ciencia y la Cultura (UNESCO). Guía N° 1 Creación de Comités de Bioética. 2005 (se puede consultar en www.unesco.org/shs/ethics).
18. Baños JE, Brotons C, Farré M. Eds. Glosario de Investigación Clínica y Epidemiológica. Monografías del Dr. Antonio Esteve nº 23. Barcelona: Fundación Dr. Antonio Esteve, 1998.
19. Galende I. Problemas éticos de la utilización de seres humanos en investigación biomédica. Consecuencias sobre la prescripción. *Med Clin (Barc)* 1993;101:20-23.
20. Simón P. El consentimiento informado. Madrid: Editorial Triacastela, 2000.
20. Bigelow GE, Broomer RK, Walsh SL, Preston KL, Liebson IA. Community outcomes following research exposure to cocaine or opioids. En: Harris LD ed. *Problems of drug dependence 1994*. NIDA Res Mon 153. Washington, National Institute Health Publications 1995.
21. Kaufman MJ, Levin JM, Kukes TJ, Villafuerte RA, Hennen J, Lukas SE, Mendelson JH, Renshaw PF. Illicit cocaine use patterns in intravenous-naive cocaine users following investigational intravenous cocaine administration. *Drug Alcohol Depend* 2000;58: 35-42.
22. Kirulis K, Zacny JP. Participation of non-drug abusers in opioid studies and subsequent reported drug use. En: Harris LD ed. *Problems of drug dependence 1998*. NIDA Res Mon 179. Washington, National Institute Health Publications 1999;309.
23. Modell JG, Glaser FKB, Mountz JM. The ethics and safety of alcohol administration in the experimental setting to individuals who have chronic severe alcohol troubles. *Alcohol Alcoholism* 1993;28:188-197.
24. Simon P, Júdez J. Consentimiento informado. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:99-106.
25. Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. *Fundamentos científicos y marco legal (I)*. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:63-67.
26. Rodríguez-Villanueva J, Alsar MJ, Avendaño C, Gómez-Piqueras C, García-Alonso F. Estudios farmacogenéticos: guía de evaluación para Comités Éticos de Investigación Clínica. *Protocolo y hoja de información al paciente (II)*. *Med Clin (Barc)*. 2003;120:101-107.
27. Kosten TR, Rosen M, Bond J, Settles M, Roberts JS, Shields J, Jack L, Fox B. Human therapeutic cocaine vaccine: safety and immunogenicity. *Vaccine*. 2002;20:1196-204.
28. Martell BA, Mitchell E, Poling J, Gonsai K, Kosten TR. Vaccine pharmacotherapy for the treatment of cocaine dependence. *Biol Psychiatry*. 2005;58:158-64.

CAPÍTULO 12.

LECTURA CRÍTICA DE UN ESTUDIO.

Javier Ballesteros

Departamento de Neurociencias – Psiquiatría.
Universidad del País Vasco, UPV-EHU.

1. Introducción.

Este capítulo sirve de lectura complementaria al capítulo sobre los criterios de publicación establecidos para diversos diseños de investigación clínica. Allí se presentan tanto los apartados que necesariamente debieran estar recogidos en la publicación de resultados según los distintos tipos de diseños, como la representación gráfica del desarrollo del estudio, o flujograma. Esos criterios, y diagramas de flujo, son una ayuda fundamental para poder valorar la calidad metodológica (validez interna) de un determinado estudio. Sin embargo, puede que no sean suficientes, o que se recojan de manera incompleta si el estudio fue publicado con antelación a la adopción de dichos criterios por las principales revistas científicas. Así el objetivo de este capítulo es orientar al lector sobre cuál es la información que debe perseguir – y localizar - en un artículo científico, dónde puede hallarla en el texto, y presentar algunos aspectos generales sobre su valoración. Valoración, que necesariamente va a tener un carácter general respecto de los objetivos perseguidos por el estudio. Plantillas específicas para valorar la calidad metodológica y los resultados según los objetivos de los diversos estudios de investigación pueden consultarse – entre otras – en la página web del Centro de Medicina Basada en la Evidencia de Oxford (<http://www.cebm.net>), y serían un buen añadido a las ideas que quiero expresar.

2. De la lectura general a la lectura crítica de un artículo científico.

El día sólo tiene 24 horas, y el lapso de vida de cada uno de nosotros es limitado, aunque no sepamos cuanto de limitado puede ser. Dicho de otra manera, y como profesionales en formación continuada a lo largo de todo nuestro desarrollo y actividad profesional, el tiempo que podemos dedicar a estar al día en nuestro ámbito de conocimiento es limitado, y mucho más teniendo en cuenta que el ámbito de nuestras lecturas de estudios científicos normalmente desbordará el estrecho margen de nuestra área. Así, una de las preguntas básicas en la formación continuada es la de ¿cómo podemos optimizar nuestro tiempo en la lectura de artículos científicos?

Un famoso algoritmo de lectura publicado cuando el autor era aún estudiante de Medicina, sugería una estrategia cuyos primeros pasos eran los siguientes. Primero lea el título del artículo, si no le interesa deséchelo, si le interesa pase al segundo paso. No es un mal comienzo, y seguro que todos lo suscribiríamos. En el segundo paso se planteaba si se conocía a los autores o estos procedían de un centro "respetable", si era así se continuaba con la lectura, y si no lo era se desechaba. Aquí ya empiezan a ir las cosas mal. El algoritmo continuaba con la lectura del resumen, y luego ya con la lectura de las otras partes del artículo, priorizando los aspectos narrativos (introducción, discusión) sobre los aspectos metodológicos y empíricos (métodos, resultados). Supongo que todos hemos leído artículos de esa manera – sobretodo los que no nos interesaban especialmente – pero supongo también que el lector habrá apreciado – cuando menos – un potente sesgo de selección en ese curioso modelo de lectura, que ciertamente ahorra tiempo – y mucho – pero que es muy discutible bajo el punto de vista del conocimiento adquirido.

Claramente, el artículo científico normal presenta una serie de apartados que tienen unos objetivos específicos. La introducción repasa someramente el estado de la cuestión y enmarca el trabajo en ella; los métodos describen cómo se ha realizado el estudio, qué instrumentos de medición se han utilizado, y cómo se han analizado los datos, y su objetivo es que cualquier otro investigador con conocimiento suficiente sea capaz de replicar el estudio; los resultados describen los hallazgos objetivamente, y sin hacer interpretaciones, que es el objetivo del apartado de discusión, dónde no sólo se hacen esas interpretaciones en comparación con lo que se conocía previamente al estudio, sino que se resumen sus principales hallazgos, se discuten sus limitaciones, y se plantean líneas posteriores de investigación.

De todo ello ¿qué es lo que interesa especialmente para una lectura crítica del artículo? Fundamentalmente dos apartados y un párrafo. El último párrafo de la introducción que es el que generalmente señala los objetivos o las hipótesis del estudio; el apartado de métodos que es el que permite valorar si el diseño del estudio es válido o no para responder a los objetivos planteados; y el apartado de resultados que va a permitir comprobar si las hipótesis que guiaron el estudio son o no refutadas. El resto del capítulo intenta presentar estas ideas de una manera más operativa, y aunque está guiado básicamente por la lectura crítica de ensayos clínicos aleatorizados (ECA's), creo que puede aplicarse con pocas modificaciones a los otros diseños causales discutidos en esta monografía.

3. Aspectos principales a valorar en un estudio científico.

Los estudios clínicos pueden clasificarse según los objetivos clínicos que persiguen. Así, si el objetivo es etiológico, los diseños más apropiados serán los de investigación básica, y los estudios observacionales de cohortes, y de casos y de controles. Si el objetivo es diagnóstico los estudios transversales son los apropiados. Si el objetivo es valorar la eficacia de un tratamiento, claramente los ECA's destacan sobre los demás, mientras que si el objetivo es el de valorar factores pronósticos tanto ECA's con tiempos de seguimiento apropiados, como estudios de cohortes serían los adecuados. Por lo tanto, el primer aspecto a valorar en un estudio es cuál es su objetivo (normalmente expresado en el último párrafo de la introducción), y si el diseño del estudio es el adecuado para ese objetivo (primer apartado de la sección de método).

Otros aspectos a chequear en la sección de método son si ha habido o no una estimación previa de los tamaños de muestra a alcanzar; si esa estimación se ha realizado con criterios

realistas y en base a la variable principal de resultado, si la información de esa y otras variables se ha recogido con instrumentos o escalas apropiados, y que presenten una adecuada validez y fiabilidad; si ha habido enmascaramiento de los tratamientos en el caso de que se pudiera hacer, o al menos enmascaramiento del evaluador; si el seguimiento se ha producido de la misma manera para los grupos en comparación a lo largo de todo el estudio; y si los métodos de análisis estadístico propuestos están de acuerdo con el diseño del estudio y con el tipo de variable principal de resultado.

En la sección de resultados, hay varias piezas de información básicas. En primer lugar la valoración de la similitud de los grupos en estudio, lo que normalmente se recogerá en la tabla 1 de resultados y/o en el texto. Si se trata de un ECA y la asignación aleatoria se ha realizado de manera correcta, o si no hay grandes sesgos de selección en estudios observacionales, debería de haber una similar distribución de variables clínicas, y de pronóstico, en línea de base entre los grupos en comparación. Si esto no es así, algo ha ido mal, sea en el proceso de aleatorización o en el de formación de los grupos en comparación. Dado que en los estudios prospectivos siempre hay pérdida de sujetos, es importante valorar como se han introducido estas pérdidas en los análisis. Pueden no haberse introducido, en cuyo caso estaríamos en la situación – no aconsejable – de análisis por protocolo, en la que sólo analizamos los datos de los sujetos que han llegado al final del estudio. Si los sujetos que se han perdido lo han hecho de manera totalmente aleatoria, no habría en principio demasiados problemas en realizar este tipo de análisis. Pero la situación normal es la de pérdida diferencial de sujetos según ramas de tratamiento, y por mecanismos que no tienen nada de aleatorios. En esta situación los análisis basados en la cumplimentación del protocolo suelen estar sesgados, y es más lógico analizar a todos los sujetos incluidos en el estudio de acuerdo a la rama de tratamiento en la que empezaron, independientemente de que hayan salido o no del estudio durante el seguimiento. Esto es lo que se denomina análisis por intención de tratar. El problema es cómo estimar la información de aquellos sujetos que se han perdido. Esto suele realizarse de dos posibles maneras. Una mediante lo que se denomina arrastrar la última observación válida del sujeto hacia adelante, es decir asumir que el sujeto perdido presentaría en las evaluaciones en las que no está, al menos la última puntuación recogida. Esta es una opción relativamente conservadora – asume que el sujeto no modificaría su puntuación en las escalas apropiadas una vez que ha salido del estudio – pero la más recomendable. La otra opción, u otro grupo de opciones, es la estimación de cuáles hubieran podido ser sus puntuaciones en base a su similitud con otros sujetos de los que si tenemos puntuaciones completas a lo largo de todo el estudio. Este proceso de imputación es – cuando menos – arriesgado y no suele estar basado en los posibles mecanismos de pérdida subyacentes. Dos últimos aspectos de la sección de resultados son también importantes. En primer lugar, el valorar si los análisis estadísticos se basan en los resultados primarios apropiados, y en segundo si esos resultados dan la información adecuada. Normalmente, en cualquier diseño de investigación hay unos resultados primarios que se derivan implícitamente de las hipótesis u objetivos formulados, y todo un conjunto de resultados secundarios accesorios. La adecuada interpretación de los resultados siempre debe basarse en los resultados primarios y en los análisis especificados en el protocolo del estudio. Habría que sospechar que algo pasa (normalmente la caza y captura de valores $p < 0.05$) cuando el interés se desplaza hacia resultados secundarios, o hacia el análisis de subgrupos que no estaban claramente especificados en el protocolo del estudio. Por otro lado, los resultados estadísticos deben dar la información adecuada y esta

no es únicamente el valor p asociado a la hipótesis nula. Una significación estadística puede conseguirse de diversas maneras (la más lógica aumentando el tamaño de muestra) pero ello no significa que necesariamente tenga una significación clínica. La presentación de resultados mediante estimaciones adecuadas del tamaño del efecto (diferencia de medias, odds ratios, etc...), junto con la presentación de su precisión (normalmente intervalos de confianza al 95% para la estimación puntual) van ganando terreno a la presentación única de valores p. Sin embargo en ciertas áreas, y en ciertas revistas, los valores p aún sigue siendo el estándar en la presentación de resultados, aunque no permitan interpretar adecuadamente la significación clínica de las diferencias sobre las que se basan.

Todos estos aspectos hacen referencia fundamentalmente a la validez interna de los resultados de un estudio. Otro aspecto a tener en cuenta es su validez externa, la posible extrapolación de sus resultados a otros medios distintos de aquellos en los que el estudio se realizó, y para ello el mejor criterio es el de la replicación de sus resultados en diferentes medios. Hasta cierto punto, el metaanálisis basado en revisiones sistemáticas sin sesgos de publicación, pudiera apuntar en ese sentido dado que uno de sus objetivos es valorar la homogeneidad de los resultados que se combinan, y llegar a una estimación combinada que puede interpretarse como un indicador de la replicabilidad de una asociación causal. Los últimos aspectos que deben de tenerse en cuenta a la hora de valorar críticamente los resultados de un artículo reflejan el estudio de seres humanos y la declaración de conflicto de intereses. Todo estudio en el que participen seres humanos debe contar con la aprobación de su protocolo por un CEIC autorizado (Comisión de Ética e Investigación clínica), y la garantía de que ha habido un consentimiento informado por parte de los sujetos que han participado en el estudio. Sabemos que los estudios patrocinados por las empresas farmacéuticas suelen sobreestimar la eficacia de sus tratamientos con respecto a los resultados que se reportan en estudios independientes posteriores, y que determinados conflictos de intereses suelen asociarse también a la presentación de resultados positivos. Por todo ello, es necesario que cualquier estudio clínico presente de una manera clara tanto su financiación como los posibles conflictos de intereses que puedan tener sus autores.

4. Guía práctica para la evaluación de artículos sobre tratamiento o pronóstico.

Este apartado final presenta ya de manera resumida los aspectos que considero importantes a la hora de evaluar críticamente un artículo de investigación clínica. Estoy seguro de que no es una guía completa, ni de hecho lo pretende ser, pero sí una orientación general que se basa en otras guías¹ y recursos ya comentados (www.cebm.net).

1. Aspectos generales

- La evaluación crítica de un artículo clínico debe basarse en la lectura específica de los apartados de métodos y de resultados
- En ese sentido no nos interesa, en principio, ni el enmarque del estudio en el conocimiento actual (introducción), ni las opiniones de los autores sobre la relevancia de sus aportaciones respecto de otras (discusión)

2. Sección de introducción

- Último párrafo: objetivos o hipótesis del estudio

3. Sección de métodos

- Diseño del estudio: ¿es capaz de responder adecuadamente a los objetivos o hipótesis planteados?

- Tamaño de la muestra: ¿se ha calculado?, ¿se ha calculado con asunciones realistas?
- En su caso, aleatorización: ¿está suficientemente descrita?
- Cegamiento: ¿se ha mantenido la comparabilidad de los grupos a lo largo del estudio?, ¿estaban los evaluadores cegados respecto de los grupos a los que los sujetos fueron asignados?
- Descripción de los resultados a analizar: ¿está suficientemente claro cuáles son las principales variables de resultado, y cuáles son las variables secundarias?
- Medición de variables: ¿es la medición de las variables, sobretodo de las variables de resultado, suficientemente válida y fiable?, en el caso de que los instrumentos de medición sean heteroadministrados ¿hay información sobre la concordancia de los evaluadores en las mediciones realizadas?
- Análisis estadístico: ¿son las pruebas estadísticas previstas apropiadas dado el diseño del estudio y las características de las variables de resultado?, ¿cómo se van a valorar las pérdidas durante el seguimiento?, ¿se van a presentar análisis por intención de tratar o análisis por cumplimentación de protocolo?

4. Sección de resultados.

- Transcurso del estudio: ¿se representa el flujo de sujetos en el estudio mediante un diagrama?, o ¿sería factible hacerlo en función de la información que se recoge en el texto, tablas y gráficos?
- Primera tabla: ¿son los grupos que se comparan suficientemente similares en la línea de base respecto de variables clínicas y de pronóstico?
- Resultados primarios: deben presentarse en texto, tabulados, o gráficamente, pero con el suficiente detalle como para que se puedan recalculan las pruebas de significación estadística, la estimación del efecto, y su precisión; tienen que estar en relación directa con las hipótesis del estudio, y las variables de resultado descritas
- Otros resultados: deben presentar fundamentalmente efectos adversos y pérdidas en el seguimiento. Desconfiar de los análisis por subgrupos (a no ser que así esté establecido en las hipótesis del estudio), y de todo análisis accesorio no directamente relacionado con el objetivo del estudio

5. Otros aspectos.

- Justificación de que el protocolo del estudio ha sido aprobado por un CEIC, y de que todos los sujetos han otorgado su consentimiento informado para participar en el estudio
- Presencia de información sobre la financiación del estudio, y sobre las declaraciones de intereses de sus autores

5. Referencias.

1. Lawrie SM, McIntosh AM, Rao S. Critical appraisal for psychiatry. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2000

CAPÍTULO 13.

PUBLICACIÓN DEL ARTÍCULO FINAL: METODOLOGÍA, ASPECTOS ÉTICOS Y REQUERIMIENTOS EDITORIALES EN FUNCIÓN DEL DISEÑO.

Marta Pulido

Editora médica, Responsable de edición médica del Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). Miembro del Council of Science Editors y del Comité de Expertos de Medicina Clínica, Barcelona.

1. Introducción.

La conversión de un estudio científico en un texto apto para publicar en una revista biomédica es un proceso complejo, en el cual deben sortearse diferentes escollos, algunos de los cuales pueden ser tan arduos como los obstáculos solventados durante la ejecución del estudio. Para lograr la aceptación de un manuscrito en una revista de prestigio es indispensable que concurren dos factores: 1) nivel científico adecuado de la información, y 2) estructura correcta del escrito en cuanto a forma, estilo y presentación. A este respecto, se requiere el conocimiento de la metodología de las publicaciones biomédicas, la destreza para el relato escrito, el criterio para elegir la revista adecuada y la habilidad para seguir sus requerimientos, la aptitud para crear un documento formalmente impecable y, por último, la capacidad para responder acertadamente a las críticas surgidas durante el proceso de revisión editorial. En general, muchos trabajos enviados para publicación reflejan estudios adecuados y satisfacen las exigencias mínimas de validez metodológica, rigor científico y originalidad, siendo potencialmente aptos para ser aceptados. Entre dos manuscritos parecidos en cuanto a calidad del contenido científico, el mejor organizado, redactado y presentado tendrá notorias ventajas. ¿Cómo conseguir que la forma no desmerezca el fondo?. Veamos a continuación los pormenores de algunas etapas en la elaboración del manuscrito.

Antes de pensar en cómo escribir, conviene decidir si la futura publicación tiene razón de ser. Ello implica haber obtenido pruebas sólidas y respuestas claras en relación con la hipótesis y los objetivos previamente establecidos, así como haber calibrado la relevancia práctica y aplicabilidad de las conclusiones de la investigación a la luz del estado actual del conocimiento. Este proceso de reflexión y autocrítica es extraordinariamente útil y necesario, porque evita justificaciones en beneficio propio y elimina sobrestimaciones con respecto a la trascendencia del estudio, el interés de los lectores y la elección de la revista. Conviene tener presente que una publicación debe proporcionar información sustancial desde el punto de vista científico, lo que puede equivaler al desarrollo de nuevos conceptos,

observación de hechos relevantes, reevaluación crítica de investigaciones anteriores, reafirmación de datos escasamente comprobados o ampliación de conocimientos en áreas fragmentarias o inciertas.

A continuación hay que decidir el formato del artículo y, de acuerdo con él, seleccionar la revista idónea. No todas las revistas incluyen tipos de artículos distintos al original, tales como "carta científica", "carta de investigación", "nota clínica", "original breve", "metaanálisis", "editorial" y otros. Por ejemplo, algunas revistas únicamente aceptan cartas al editor cuando hacen referencia a artículos previos publicados en la revista, mientras que otras aceptan como carta cualquier comunicación de extensión reducida. Así pues, la variabilidad en cuestiones de forma entre las diferentes revistas, incluso de una misma especialidad, puede ser muy importante y conviene conocer esta cuestión de antemano.

Una vez ponderada la importancia real del mensaje científico representado por el estudio, y decidida la estructura más adecuada del artículo comienza la etapa de preparación. Las cuestiones que han de cumplirse en esta fase hacen referencia a diversos aspectos, pero resolver desde el principio (antes de empezar la redacción) algunos aspectos éticos y la selección de la revista favorece la eficacia del proceso y, casi siempre, evita demoras intempestivas.

2. Formato del artículo original.

El IMRyD ("introducción", "métodos", "resultados" y "discusión") es el formato convencional del artículo original, es decir, estudios uni o multicéntricos que se llevan a cabo para responder a una pregunta (hipótesis) o cuestión científica que merece ser investigado. Mediante los hallazgos del estudio y a través de su interpretación (y comparación con otros trabajos) se ofrece la conclusión, o sea la respuesta a la pregunta planteada. La estructura IMRyD para el artículo original, cuyo uso generalizado se implantó desde 1970, aunque rígida, permite la lectura por módulos y facilita la revisión durante el proceso editorial^{1,2}.

Los artículos originales se enmarcan en un gran número de diseños, principalmente estudios longitudinales (prospectivos y retrospectivos) y estudios transversales³. Los estudios prospectivos incluyen los ensayos de intervención deliberada (estudios experimentales), secuencial o paralela (ensayo clínico controlado) y los estudios observacionales. En los estudios transversales, la causa y el efecto (desenlace) se miden al mismo tiempo, de modo que no hay una secuencia temporal, a diferencia de la presencia de un intervalo de tiempo en el estudio longitudinal. Cuando la secuencia o muestreo se establece de situación de partida (causa) al desenlace, es decir, la variable final se refiere a presuntos determinantes del resultado, se trata de un estudio de cohortes (o prospectivo), por ejemplo, un estudio de seguimiento del tratamiento de una enfermedad o un ensayo clínico randomizado que compara la supervivencia en pacientes que reciben diferentes tratamientos. Cuando se establece la secuencia contraria, de desenlace a situación de partida, se trata de un estudio caso-control (generalmente retrospectivos). En estos estudios se identifican grupos de individuos con la enfermedad y sin ella y luego se mira hacia atrás en el tiempo para detectar diferencias en las variables predictoras que pudieran explicar por qué los casos desarrollan la enfermedad y los controles no. Las inferencias científicas y los métodos estadísticos dependen decisivamente del tipo de diseño, así como del enfoque prospectivo o retrospectivo del estudio.

El **título** del artículo es el primer elemento identificador, tiene el 100% de audiencia, es decir, los lectores potenciales seleccionan la información de interés por la lectura inicial del título. Un buen título debe ser informativo, claro, conciso y específico, reflejando con exactitud el tema y propósito del estudio. Si se trata de un estudio experimental, el modelo animal, por ejemplo, debe indicarse en el título. A veces conviene añadir un subtítulo específico para proporcionar detalles relativos al diseño o método del estudio. Con respecto a la longitud, la mayoría de revistas aconsejan entre 80 y 90 espacios. Como norma deben estar exentos de siglas. Además del título, la primera página del manuscrito debe incluir los nombres de los autores y filiaciones respectivas (de menor a mayor: unidad, sección, servicio, departamento, división, hospital, facultad y universidad), ciudad y país. Otros datos son los siguientes: a) nombre y dirección completa (teléfono, fax, correo electrónico) del autor responsable de la correspondencia relativa al trabajo, b) título abreviado de 40-45 espacios (en las versiones en papel se imprime en la parte superior de las páginas), c) becas, subvenciones y ayudas recibidas, d) presentación previa en alguna reunión o congreso y e) declaración de descargo de conflicto de interés. Algunas revistas piden el cómputo del número de palabras del texto, así como el de tablas y figuras (arbitrariamente se suele asignar 500 palabras para cada tabla).

El **resumen** es un elemento esencial ya que es la única parte visible del artículo que aparece en las bases de datos, por otra parte, sin ninguna modificación, tal y como fue escrito por los autores. Por lo tanto, suele ser la parte más leída del trabajo. Muchas revistas basan las decisiones iniciales (rechazo o prosecución del proceso de evaluación editorial) en función de la lectura exclusiva del resumen, lo que puede acontecer hasta en un 25% de los originales. Es importante que el resumen cumpla los cinco requisitos siguientes: 1) poder ser comprendido sin necesidad de leer total o parcialmente el artículo (autoexplicativo, autosuficiente); 2) estar redactado en términos concretos desarrollando los puntos esenciales del artículo; 3) tener una extensión limitada, generalmente a un máximo de 250 palabras, aunque algunas revistas permiten una extensión mayor; 4) no debe incluir datos o material no citado en el texto, ni referencias bibliográficas; y 5) su ordenación conservará el esquema general del artículo en miniatura, casi siempre de acuerdo con la modalidad de resumen estructurado en varios epígrafes.

Con el fin de hacer los resúmenes más informativos, facilitar una mejor aproximación al estudio representado por el resumen y en beneficio de la uniformidad, en 1987 se propuso la modalidad de "resumen estructurado" ⁴. utilizando un vocabulario estandarizado para cada uno de los epígrafes. Aunque los siete encabezamientos más usuales suelen ser: a) objetivo, b) diseño, c) emplazamiento o lugar, d) pacientes o participantes, e) intervención, f) mediciones y resultados principales y g) conclusiones, muchas revistas sintetizan estos epígrafes en los cuatro siguientes: fundamento, métodos, resultados y conclusiones⁵. Con respecto a la redacción debe ser claro, fácil de leer, presentando resultados numéricos precisos y su significación estadística. Las conclusiones deben estar basadas en los datos presentados en el resumen. Si se utiliza alguna sigla debe exponerse su significado en la primera mención. Las conclusiones no deben ser una simple repetición de resultados (error muy frecuente). Algunas revistas sustituyen este término (conclusiones) por el de "interpretación de los hallazgos".

La **introducción** es la primera parte del artículo propiamente dicho. Su propósito es identificar claramente la cuestión investigada: el qué y por qué del estudio. Es preciso describir sucintamente el estado actual del conocimiento para poder razonar y justificar la

realización del trabajo. Para ello hay que identificar el problema y relatar sus antecedentes de acuerdo con la evidencia derivada de los estudios previos, todo ello sustentado con referencias bibliográficas relevantes y recientes. Una revisión inadecuada de la literatura durante la génesis del estudio puede comportar una deficiente definición del conocimiento científico y tener como resultado la planificación de un estudio de escasa originalidad, actualidad o carente de pertinencia. La hipótesis establecida y el objetivo del estudio deben estar claramente expresados en el último párrafo de la introducción, usando el pretérito como tiempo verbal. Si hay varios objetivos, conviene numerarlos de mayor a menor rango, o indicar "objetivo primario" y "objetivos secundarios". Por otra parte, la introducción proporciona inmediatamente una primera impresión de la capacidad de los autores como científicos y escritores. Una introducción muy larga suele ser demasiado general, y una demasiado corta puede no referir con claridad el por qué era necesario llevar a cabo la investigación. La extensión de esta sección no debe superar un par de páginas (una página y media suele ser suficiente), a menos que se trate de un tema muy nuevo o muy especializado que justifique una información más amplia.

El apartado de **métodos** (pacientes y método, material y método) responde a la pregunta ¿cómo se realizó la investigación?. La palabra método se suele utilizar en singular por su significado genérico. Conceptualmente se refiere a cómo se busca la respuesta a la hipótesis y, dependiendo del planteamiento y del método, cuál será la credibilidad de la evidencia que luego se presentará en la sección de resultados. La información incluida en esta sección debe ser suficientemente exhaustiva para permitir al lector replicar el estudio. Por ello en un estudio clínico, por ejemplo, siguiendo la secuencia lógica referida en el protocolo de investigación, hay que definir los siguientes aspectos:

- Diseño del estudio, periodo de tiempo y lugar en qué se llevó a cabo.
- Definición de la condición (o enfermedad) y de los sujetos del estudio, así como de los controles (criterios de inclusión y exclusión).
- Métodos para seleccionar a la población de estudio.
- Descripción pormenorizada del tratamiento (intervención) incluyendo el método de asignación y el uso de procedimientos de enmascaramiento.
- Definición de las variables en las que se evaluó la respuesta u otros efectos.
- Métodos de medición de las variables.
- Especificación de las observaciones realizadas. Criterios de pérdida, abandono, efectos adversos, complicaciones, seguimiento, puntos finales para el análisis, etc.
- Normas éticas: aprobación del estudio por el comité correspondiente (institucional, autonómico o estatal), cumplimiento de las normas de la Declaración de Helsinki, obtención del consentimiento informado, cumplimiento sobre el cuidado de animales de laboratorio, etc.
- Descripción del método estadístico. Hay que especificar la técnica utilizada para el tratamiento de cada grupo de variables. No es suficiente decir que se utilizará el paquete SPSS o similar. Si hay un cálculo previo del tamaño de la muestra, este procedimiento debe referirse claramente, así como mencionar cómo se expresan los resultados.

En lo que se refiere a la identificación de técnicas o procedimientos, basta con dar la referencia bibliográfica, pero si se hizo alguna modificación, ésta debe explicarse con detalle. En cuanto a los aparatos empleados (también reactivos) debe darse el nombre del

fabricante y dirección (ciudad y país) entre paréntesis. Cuando se administran fármacos, el nombre genérico es suficiente. Hay que tener en cuenta que no se deben proporcionar datos que permitan identificar a los pacientes (nombres, iniciales, números de historia clínica). Cuando el estudio fue largo y complejo es conveniente separar la información en epígrafes, tales como: diseño del estudio, sujetos, intervención (tratamiento), medidas y otras observaciones y análisis estadístico. La claridad en la descripción de las diferentes etapas es esencial.

Los **resultados** describen los hallazgos del estudio, casi siempre acompañándose de datos presentados en forma de tablas o gráficamente (figuras). Es importante explicar los resultados de forma lógica, empezando con la descripción de la población de estudio (es muy útil hacer un diagrama de flujo), los datos generales antes de la intervención (basales), los resultados globales después del tratamiento, los resultados estratificados según las variables de interés, etc. Hay que dar cuenta de los abandonos, los efectos adversos, las incidencias, complicaciones y, especialmente, asegurarse que los hallazgos principales, los que una vez interpretados justificarán las conclusiones, están claramente referidos. Las tablas y figuras deben complementar al texto, evitando duplicar información cuando se usan estos recursos. Los hallazgos se acompañarán de los resultados estadísticos correspondientes. En definitiva, los resultados proporcionan la evidencia necesaria para contestar a la pregunta que motivó la investigación.

La **discusión** interpreta los resultados a la luz del juicio de los propios autores y en el contexto de la evidencia derivada de estudios previos publicados en la literatura. Conviene utilizar un estilo argumentativo en contraposición del estilo narrativo de las secciones anteriores y que el razonamiento crítico sea directo, sencillo y comedido. No hay que olvidar la obviedad de que las interpretaciones han de estar basadas en los resultados obtenidos, ni que a la hora de comparar con estudios previos hay que mencionar tanto los que están a favor como los que están en contra^{6,7}. Citar publicaciones favorables es una forma común de sesgo. También es imprescindible señalar las limitaciones del estudio, así como sus fortalezas y ventajas o las características que lo hacen único. En este sentido también hay que discutir los datos negativos o los hallazgos inesperados. No sólo es importante buscar el significado de los resultados limitados al contexto de la investigación, sino en términos reales de importancia clínica y aplicabilidad. El lector debería contemplar esta sección como su oportunidad para estar de acuerdo o poner en tela de juicio la interpretación del autor. Lamentablemente, muchas discusiones son una mera repetición de los resultados, un comentario superficial o la copia amañada de las discusiones de otros. No es necesario alargarse excesivamente, tres o cuatro páginas suelen ser suficientes, ni extenderse demasiado en deducciones y especulaciones.

El último párrafo de la discusión contiene las **conclusiones** del estudio, claras, directas y sólidas basadas en los hechos y que responden a los objetivos, así como sugerencias para futuros estudios si ciertamente la investigación apuntara en este sentido. Añadir como coletilla la frase "se necesitan más estudios..." es impropio.

De forma similar al resumen estructurado, también se ha propuesto estructurar la discusión en: a) explicación de los principales hallazgos, b) consistencias y limitaciones del estudio, c) consistencias y limitaciones en relación con otros estudios, comentando especialmente cualquier diferencia en los resultados, d) significado del estudio y posibles mecanismos e implicaciones prácticas y, e) preguntas sin respuesta para investigaciones futuras⁸.

En la tabla 1, se reseñan los errores más frecuentes para cada una de las secciones del artículo original.

Tabla 1. Errores frecuentes en las secciones del artículo original

Sección	Errores principales
Resumen	<ul style="list-style-type: none"> • Excesivos resultados numéricos, los datos del resumen y texto no coinciden • Objetivos mal definidos, excesivos resultados estadísticos, exceso de siglas • Las conclusiones no se basan en resultados presentados en el resumen
Introducción	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de claridad en la justificación del estudio, exceso de bibliografía • Definición inconcreta del problema motivo del estudio y de sus antecedentes • Demasiado larga, definición pobre de la hipótesis y los objetivos
Métodos	<ul style="list-style-type: none"> • Falta de orden y claridad en la descripción de los procesos (diseño, población de estudio, intervención, variables y medición de las mismas) • Ausencia de mención a los requerimientos éticos • Descripción incompleta del tratamiento (p.ej., vía, dosis, duración) • Descripción incompleta del análisis estadístico
Resultados	<ul style="list-style-type: none"> • No se describen todos los hallazgos • Mal uso de tablas y figuras (por exceso), duplican información • Falta de orden • No se citan resultados de interés (p.ej., pérdidas, efectos adversos, complicaciones) • Demasiado énfasis en los resultados estadísticamente significativos
Discusión	<ul style="list-style-type: none"> • Las interpretaciones no se basan en los hallazgos del estudio • Se repiten los resultados sin mencionar su significado • No se comentan las limitaciones del estudio • Comparaciones sesgadas con estudios previos • Generalizaciones injustificadas por los resultados del estudio • Exceso de referencias bibliográficas • Las conclusiones no responden a los objetivos
Bibliografía	<ul style="list-style-type: none"> • No actualizada, número excesivo • Copia de referencias de otros artículos sin consultar el original • Inclusión de referencias cuando solamente se ha leído el resumen • Autocitaciones en exceso o defecto • Citación sesgada (determinados artículos a favor o en contra de los resultados del estudio)

Los documentos incluidos en la **bibliografía** son las fuentes de información más importantes consultadas y revisadas por los autores cuando planificaron el estudio y escribieron el manuscrito. Además de que las referencia contenga todos los elementos (p.ej., autores, título, siglas de la revista, año de publicación, volumen y páginas inicial y final) y estén exentas de error⁹, la lista debe ser limitada (aproximadamente 30-40 para el artículo

original), como mínimo el 80% debe reflejar documentos primarios publicados en revistas y más del 70% de las citas deben ser de los últimos 5 años. Para los documentos electrónicos hay que incluir la URL y la fecha de consulta. Cuando se conozca, también hay que añadir el número del identificador de objetos digitales (*Digital Object Identifier*, URL <http://www.doi.org>) al final de la referencia. La regla común es ordenar las referencias bibliográficas por orden de aparición, usando números arábigos en el texto (volados, entre paréntesis o corchetes). Si un artículo es rechazado por varias revistas hay que actualizar la bibliografía en cada uno de los envíos. También es conveniente incluir referencias de estudios publicados en la revista a la cual se manda el manuscrito.

3. Aspectos éticos.

La **autoría** de las publicaciones biomédicas constituye un atributo estrechamente relacionado con el reconocimiento de mérito científico. Con independencia de la originalidad, pertinencia y contribución real del artículo, la autoría se reivindica como elemento clave de crédito y autoridad^{10,11}. Asimismo, las entidades financiadoras, la industria farmacéutica, los centros sanitarios y los sistemas de salud toman importantes decisiones teniendo como marco de referencia las publicaciones científicas y los autores de las mismas. Por ello, no es de extrañar que los conflictos relacionados con la autoría sean frecuentes y causen muchas dificultades, especialmente en el contexto de la investigación multidisciplinar y los estudios multicéntricos¹².

¿Quiénes son los autores? Los auténticos autores ostentan la plena y última responsabilidad del contenido intelectual del artículo, están capacitados para argumentar por qué se hizo el estudio, cómo se concibió y ejecutó y cuál es el alcance de las conclusiones. De hecho, los lectores del artículo aceptan la lista de autores como una declaración verídica de las personas legítimas responsables del estudio. Los autores, además, redactan y elaboran el manuscrito y tienen competencia exclusiva para la toma de decisiones editoriales (elección de la revista, contestación a los revisores, etc.).

Las revistas biomédicas quedan eximidas de cualquier intervención referente al número y orden de los autores, ya que se acepta por consenso que estas competencias atañen única y exclusivamente a los propios firmantes. Sin embargo, para formalizar su completa desvinculación al respecto establecen como requerimiento editorial para iniciar el proceso de evaluación del manuscrito, que cada uno de los autores firme una declaración expresa de autoría donde se hace constar el cumplimiento de los criterios elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE) y publicados como "Requisitos de uniformidad para manuscritos presentados a revistas biomédicas" (normas de Vancouver) (URL: <http://www.icmje.org>) Estos principios son los siguientes:

1. Todas las personas designadas como autores deben estar calificadas para cumplir los criterios de autoría. Cada autor debe haber participado suficientemente en el estudio para ser responsable públicamente de partes sustanciales de su contenido. Uno o varios autores deben asumir la responsabilidad de todo el trabajo, de forma íntegra, desde su concepción hasta el artículo publicado.
2. La otorgación del crédito de autoría se debe basar únicamente en contribuciones sustanciales en los siguientes aspectos: a) contribuciones fundamentales en la concepción y diseño, u obtención de datos, o análisis e interpretación de datos; b) redacción del artículo o revisión crítica de partes importantes del contenido intelectual;

y c) aprobación final de la versión que ha de ser publicada. Las condiciones a, b y c deben cumplirse siempre. La participación única en la obtención de financiación, recogida de datos, o supervisión general del grupo de investigación, por si misma, no justifica la autoría.

Recientemente, se ha propuesto la mención explícita de la contribución individual de los autores ("autoría por contribución") como ampliación y complemento de las normas de Vancouver¹³⁻¹⁵. Además de añadir una descripción exacta de las tareas efectuadas por cada contribuyente, se crea la figura del garante quien (a veces quienes), además de haber contribuido sustancialmente cumpliendo los criterios de autoría de Vancouver, también habría(n) hecho un esfuerzo adicional para garantizar, avalar y responder de la integridad científica del proyecto en su conjunto, antes de la publicación y después de la misma. Las revistas que han adoptado la normativa de la autoría por contribución, que naturalmente no es excluyente de los requisitos de autoría del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, suelen publicar esta información como nota al pie en la página del título o en un apéndice antes de los Agradecimientos o al final del artículo.

La autoría corporativa, es decir un nombre único para el grupo, parece una fórmula satisfactoria en los estudios multicéntricos con amplia representación internacional. No obstante, existen diferentes posibilidades: 1) nombres de autores individuales y (*and*) el nombre del grupo, 2) nombres de autores individuales en representación del (*for*) grupo y 3) autoría de grupo como modalidad única (p. ej. Grupo de Estudio de Enfermedades Imaginarias). El uso de *and* y *for* para los ejemplos 1) y 2) es importante en el mundo anglosajón donde dichas preposición y conjunción, respectivamente, distinguen entre quienes y quienes no, cumplen criterios de autoría. Sin embargo, estas puntualizaciones de forma deben ser discutidas de antemano entre los responsables del proyecto para elegir el sistema idóneo en cada circunstancia. En cualquier caso, cuando se opta por la autoría de grupo como fórmula única es necesario identificar a los autores individuales que componen los comités directivos, ejecutivos, de redacción científica y otros.

Las personas mencionadas en los agradecimientos, naturalmente, no satisfacen ningún criterio de autoría, aunque su participación haya ayudado notoriamente al buen fin del proyecto. Estos sujetos deben dar su consentimiento por escrito para figurar en esta sección del manuscrito y aprobar la fórmula utilizada por los autores referentes a su colaboración. Esta condición ética se establece con el propósito de prevenir que los revisores o lectores pudieran atribuir o endosar datos o conclusiones del estudio a las personas agradecidas que, por definición, están exentas de la condición de autor.

La edición de borradores internos, memorias, informes técnicos o cualquier otro tipo de escrito dirigido a terceros debe incluir a los autores del trabajo en los mismos términos en los que se incluirían si se tratara de la publicación formal del artículo. Este mismo criterio se puede aplicar a la difusión de información en congresos o reuniones científicas en forma de comunicación oral, póster, ponencia, etc. Los autores de la publicación final que sigue a la presentación de un estudio en un congreso científico (muchas veces de carácter preliminar) deben ser esencialmente los mismos que figuraban en el resumen, aunque su orden puede variar dependiendo de su participación ulterior en la finalización del proyecto y redacción del manuscrito.

Por otra parte, los autores de estudios relacionados con la industria, agencias de investigación gubernamentales o patrocinadas por otros organismos que hayan establecido acuerdos contractuales con estas entidades han de poder hacer público los detalles de

su participación (y del patrocinador), disponer de plena responsabilidad como firmantes del trabajo, haber tenido acceso a los datos del estudio y haber controlado la decisión de publicar. Imposiciones o impedimentos, directos o indirectos, con respecto a los criterios de autoría incluyendo la presentación parcial de datos o interpretaciones sesgadas por hallazgos percibidos en detrimento de un producto o de un resultado negativo, menoscabarían el derecho de independencia y responsabilidad inherente a la autoría.

En definitiva, las autorías regaladas (propias y ajenas) o las gratificaciones en forma de derecho a firmar son improcedentes y conviene adoptar una postura firme, respaldada por los criterios internacionales, para actuar contra quienes contravienen la ética de la autoría. Sin embargo, considerar la autoría de las publicaciones biomédicas como moneda de cambio en un juego de intereses, lamentablemente, es cuestión de cada cual.

La **publicación redundante** o publicación duplicada se refiere a la publicación de un artículo que coincide o se solapa sustancialmente con otro ya publicado. Un ejemplo clásico es el fraccionamiento intencionado de datos de un mismo estudio para ser difundidos en varias revistas (*salami papers*). Es verdad que dos artículos no tienen por qué ser idénticos para ser sustancialmente iguales, pero cuando a la pregunta ¿proporcionan o se adquieren nuevos conocimientos? la respuesta es negativa, hay motivos justificados para sospechar la redundancia. Además, varios autores (casi siempre en el mismo orden) figuran en ambas publicaciones, el tema es el mismo, la población de estudio es igual o muy similar, los datos se han recogido durante el mismo período de tiempo, la metodología es típicamente idéntica, algunas tablas o figuras pueden coincidir, y los resultados, pero especialmente, su interpretación varía muy poco. Esta forma de "autoplagio", naturalmente sin automención de las otras unidades independientes, desaprovecha páginas y espacio, consume múltiples recursos innecesariamente y actúa en detrimento de la importancia del estudio, ya que los lectores pueden fácilmente subestimar la totalidad del proyecto por la lectura de los diferentes fragmentos^{16,17}.

Sin embargo, el amplio abanico de conducta fraudulenta también incluye casos extremos de publicación de datos falsos, estudios inventados y plagio literal. Los escándalos de algunos de estos casos han condicionado la publicación de un gran número de editoriales y tomas de posición al respecto por parte de muchas revistas, motivando una amplia polémica sobre los conceptos de autor, coautor y responsabilidad de autoría. Con el uso generalizado de Internet suele ser fácil descubrir las publicaciones duplicadas, especialmente cuando los autores son idénticos, pero aunque las revistas tomen posiciones en el sentido de vetar sus páginas para artículos posteriores firmados por dichos autores, o bien se publiquen notas de advertencia, disculpa o subsanamiento de error, incluso retracciones que constan como tales en las bases de datos, la utilidad práctica de estas medidas es escasa frente al daño ingerido a la bibliografía biomédica y a la comunidad científica.

Por otra parte, el uso masivo de las publicaciones electrónicas y las suscripciones institucionales a un gran número de revistas ofrecen al tramposo las mejores condiciones para adentrarse en el camino del engaño y el fraude, con la herramienta de "copiar y pegar" de nuestros programas informáticos como su principal blasón. La piratería a través de este sistema no tiene límites y desgraciadamente no ha hecho más que empezar¹⁸. Aunque existan leyes de la propiedad intelectual y derechos de reproducción, por ejemplo, ¿cómo controlar la originalidad de una discusión elaborada casi instantáneamente por la copia de párrafos de otras?, ¿qué hacer cuando un autor reconoce que le han plagiado y ni tan siquiera le han citado en la bibliografía?, ¿cómo saber que una microfotografía es de un caso y no de otro? ...

La creciente apreciación de problemas relacionados con la integridad científica en todos sus componentes, desde la concepción de la investigación hasta la publicación de los resultados, movió, en 1997, a la creación de un comité sobre ética de la publicación (*Committee on Publication Ethics*, COPE) bajo los auspicios del *BMJ Publishing Group* (URL, <http://www.publicationethics.org.uk/guidelines>). Los diferentes grupos de trabajo han elaborado una serie de definiciones y recomendaciones, no preceptivas, sobre diferentes aspectos, tales como diseño de los estudios y aprobación por los comités de ética, análisis de datos, autoría, conflictos de interés, cómo tratar el mal comportamiento (*misconduct*), publicación redundante, revisión por expertos, plagio, deberes de los editores, relaciones con los medios de comunicación y publicidad en las revistas científicas. Además de resolver los problemas de alegatos sobre estas cuestiones, el COPE publica anualmente diferentes acuerdos, definiciones y recomendaciones al respecto. Cuanto menos, es una útil herramienta a la que acudir para solicitar información, pedir consejo o discutir casos concretos.

Los autores han de conocer que cuando envían un manuscrito para su publicación son responsables de reconocer y revelar la existencia de **conflictos de interés** (por ejemplo, un empleo determinado, consultoría, cobro de honorarios, propiedad de patentes, relaciones financieras con la industria farmacéutica, etc.) que hubieren podido introducir un sesgo en el estudio. Los autores deben reconocer claramente en la primera página del manuscrito (a veces en la sección de agradecimientos) todas las ayudas económicas recibidas para efectuar la investigación, --en su totalidad o en parte--, incluyendo el nombre completo de agencia u organismo oficial que ha proporcionado la ayuda, número de la beca, ciudad y país. Los cargos de algunos autores que pudieran originar un conflicto de interés (por ejemplo, en los estudios de intervención o ensayos clínicos, el director del departamento científico de un laboratorio cuyo fármaco es motivo del ensayo), deben quedar claramente desvelados en la cabecera de autores. Algunas revistas pueden solicitar el desglose de las remuneraciones u honorarios recibidos en concepto de colaboración con la industria farmacéutica. Asimismo, los expertos que actúan como revisores, así como los directores y demás miembros consultados en la valoración de los artículos también deben informar sobre cualquier conflicto de interés que pudiera influir en la ecuanimidad de sus opiniones, renunciando a su cometido en caso de no poder emitir un juicio objetivo.

Los autores también deben conocer las declaraciones del ICMJE referentes a otras cuestiones relacionadas con la ética de publicación, tales como la libertad e integridad editoriales, cesión de los derechos de la propiedad intelectual, preservación de la identidad de los pacientes, confidencialidad, relaciones de las revistas con los medios de comunicación, publicidad, papel de la sección de correspondencia, tratamiento de manuscritos con resultados opuestos basados en el mismo estudio, publicación electrónica, así como correcciones y retractación de resultados de una investigación.

4. Requerimientos editoriales en función del diseño.

La investigación biomédica origina una extraordinaria abundancia de información científica, lo que se plasma en una ingente cantidad de publicaciones fácilmente accesibles, en especial en formato electrónico. La justificación de que cualquier trabajo científico tenga que pasar por el cribado de una metodología correcta, adecuarse a unas normas éticas apropiadas y cumplir requisitos estrictos de publicación se hace cada vez más apremiante. Fruto de esta exigencia son las recientes herramientas para mejorar la calidad de los artículos que reflejan estudios de diferentes diseños epidemiológicos, en forma de guías o listas de

comprobación. Estas herramientas de uso recomendado por muchas revistas biomédicas no deben confundirse con un sistema para medir la calidad de la investigación. Deben contemplarse como una ayuda para mejorar la calidad de los informes de los estudios científicos en beneficio del autor, facilitando su tarea a la hora de redactar el manuscrito, en beneficio del revisor para juzgar objetivamente la aportación del estudio y en beneficio del lector para una correcta interpretación de los resultados, como paso previo a su aplicación en la práctica clínica. En definitiva, sirven para valorar y entender mejor los entresijos metodológicos de los artículos, ayudan a efectuar una lectura crítica sistemática de la información científica y contribuyen a utilizar juiciosamente en la práctica los resultados de los estudios publicados¹⁹.

En clave histórica, el proceso de revisión por expertos incorporado al quehacer diario de las revistas biomédicas a partir de 1940 y la génesis de los requisitos de uniformidad en la reunión de Vancouver de 1978 son ejemplos de estas herramientas. Siguiendo esta andadura, grupos internacionales de expertos, especialistas en metodología, estadísticos, investigadores, epidemiólogos y editores de revistas biomédicas han desarrollado recientemente varias recomendaciones para mejorar la calidad de los informes de ensayos clínicos (CONSORT), estudios sobre exactitud de una prueba diagnóstica (STARD), metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados y controlados (QUOROM) y metaanálisis de estudios observacionales (MOOSE), entre otras. El propósito principal de tales iniciativas es obtener de los autores una transparencia completa de las fases del estudio para que tanto los lectores, como los evaluadores potenciales de la investigación comprendan su diseño, realización, análisis e interpretación. La disponibilidad de información clara y precisa de los ítems seleccionados evita estimaciones sesgadas, generalización inadecuada de los resultados y, sobre todo, decisiones incorrectas que pudieran afectar a la salud de la población. En la práctica, las recomendaciones se materializan en listas de comprobación de diferentes puntos seleccionados y diagramas de flujo acompañantes. La definición y selección de los ítems que componen las listas guía se ha obtenido tras una exhaustiva revisión de la bibliografía y, siempre que ha sido posible, se ha basado en evidencia científica. Cada ítem ha sido objeto de estudio y discusión pormenorizada hasta consensuar las recomendaciones finales.

La declaración CONSORT (*Consolidated Standards for Reporting of Trials*, normas consolidadas para la publicación de ensayos clínicos) es un enfoque basado en la evidencia para ayudar a mejorar la calidad de los informes de los ensayos clínicos aleatorizados y controlados de grupos paralelos. Los ensayos clínicos controlados constituyen el "patrón oro" en el que se apoyan los profesionales de la salud para tomar decisiones sobre la eficacia de intervenciones clínicas, especialmente con fines terapéuticos. La guía CONSORT, conocida por sus siglas en inglés, comprende una lista de 22 ítems y un diagrama de flujo. Dichos puntos se refieren al contenido del título, resumen, introducción, métodos, resultados y discusión del manuscrito y han sido elegidos porque la evidencia empírica indica que la ausencia de esta información está asociada con estimaciones sesgadas del efecto del tratamiento, o porque esta información es esencial para valorar la fiabilidad o relevancia de los hallazgos del ensayo. El diagrama de flujo informa acerca del número de participantes durante los procesos de selección, asignación al tratamiento, seguimiento y análisis, lo cual es importante para juzgar si los autores han llevado a cabo un análisis "por intención de tratar". Las recomendaciones CONSORT han obtenido un amplio apoyo internacional, han sido traducidas a diferentes idiomas, están presentes en un portal de Internet (URL, <http://consort-statement.org>), han sido recomendadas explícitamente por

el ICMJE y forman parte de las “normas para autores” de muchas revistas biomédicas de diferentes especialidades. Asimismo, se ha demostrado que la adopción por parte de la revista de la lista de comprobación CONSORT incluyendo su diagrama de flujo, se asocia con una mejoría significativa de la calidad de los informes de los ensayos clínicos²⁰.

El enfoque basado en la evidencia utilizado para desarrollar las recomendaciones CONSORT también ha sido aplicado para elaborar estándares de publicación de estudios sobre exactitud diagnóstica, especialmente porque esta disciplina es extraordinariamente dinámica por el rápido desarrollo de nuevos tests y los avances tecnológicos que continuamente mejoran la exactitud de las pruebas ya existentes. La iniciativa STARD (*Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy*, normas para los informes de precisión diagnóstica)²¹ propone una lista de comprobación de 25 puntos y un diagrama de flujo que, en este caso puede ser más importante que el del CONSORT dada la variedad de diseños utilizados en la investigación de pruebas diagnósticas.

En la última década, hemos asistido a un considerable aumento del número de metaanálisis publicados, aunque ello se ha acompañado de una creciente inquietud por la comprobación de resultados divergentes entre revisiones sistemáticas de un mismo tema o entre metaanálisis previos y ensayos clínicos controlados subsiguientes de una misma cuestión. Para la interpretación y uso de metaanálisis es importante que la publicación informe claramente de los métodos utilizados por los investigadores para analizar los artículos revisados, así como de los métodos empleados en los estudios primarios seleccionados para la revisión. La aplicación de la metodología CONSORT a las revisiones sistemáticas se ha plasmado en la guía QUOROM (*Quality of Reporting of Meta-analyses*, calidad de los informes de metaanálisis) para metaanálisis de ensayos clínicos controlados²², publicada en 1999 y, al año siguiente, en las recomendaciones del grupo MOOSE (*The Meta analysis Of Observational Studies in Epidemiology*, metaanálisis de estudios observacionales en epidemiología) para metaanálisis de estudios observacionales²³. QUOROM utiliza una lista guía organizada en 21 ítems relacionados con la búsqueda, selección, evaluación de la validez, características de los estudios y síntesis cuantitativa de los datos, así como un diagrama de flujo con el número de ensayos clínicos potencialmente relevantes identificados, aquellos que se han excluido (incluyendo los motivos de la exclusión), los que se han revisados y los incluidos finalmente en el metaanálisis. Por último, la propuesta QUADAS (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*, valoración de calidad para los estudios de precisión diagnóstica)²⁴ es una guía de 14 ítems para ser utilizada en la elaboración de revisiones sistemáticas que evalúen la calidad de estudios primarios de exactitud diagnóstica.

CONSORT CLUSTER, extensión de las recomendaciones CONSORT a ensayos comunitarios, que se distinguen por la asignación de la intervención a grupos en lugar de a individuos (*CONSORT Statement: extension to cluster randomized trials*, Declaración CONSORT: extensión a ensayos aleatorizados en grupo)²⁵. Esta guía hace hincapié en los puntos que distinguen a este tipo de ensayos, especialmente aquellos referentes a los procedimientos de selección y asignación a las distintas intervenciones de los grupos, a la justificación del tipo de diseño y del tamaño de la muestra, así como al análisis de los datos.

Aunque la asignación al azar proporciona las máximas garantías para establecer la eficacia de las intervenciones clínicas, no siempre se realiza. En este caso, es aún más relevante seguir la guía TREND (*Transparent Reporting of Evaluations with Non-randomized Designs*, informe transparente de evaluaciones basadas en diseños no aleatorizados)²⁶,

que requiere asegurar que se siguen las mismas pautas de calidad de los ensayos clínicos aleatorizados, y que queden claras tanto la justificación del diseño como la distribución de los individuos en los distintos grupos. También requiere que se detallen explícitamente los métodos empleados para evitar los sesgos que dicha asignación puede producir, así como descripciones exhaustivas de la población en estudio y los casos perdidos.

La propuesta STROBE (*STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology*, fortaleciendo el informe de estudios observacionales en epidemiología)²⁷ es una guía de 21 puntos para la descripción de estudios observacionales, que restringe sus recomendaciones a tres tipos de diseños: de casos y controles, transversales, y de cohortes. Los diversos apartados de su lista de comprobación recogen sugerencias genéricas para todo estudio epidemiológico, a la vez que distinguen entre los tres tipos de diseño en los puntos clave.

Un caso particular del dinamismo de estas pruebas se puede hallar en la investigación sobre marcadores oncológicos, la cual comporta tanta investigación, y consiguientemente un enorme volumen de publicaciones, que ha generado la necesidad de una guía específica, publicada recientemente como REMARK (*REporting recommendations for tumour MARKer prognostic studies*, normas para el informe de estudios sobre la capacidad predictiva de marcadores tumorales)²⁸.

Puesto que el cuidado de la salud basado en la evidencia científica se ha impuesto como un nuevo paradigma clínico, la estandarización de listas de comprobación relativas a los contenidos de las publicaciones de ciertos diseños epidemiológicos es un esfuerzo encomiable para velar por la calidad de dicha evidencia.

Nota del editor:

Se puede acceder libremente a los protocolos citados de publicación según diseño del estudio en las siguientes direcciones URL (direcciones operativas a 21/diciembre/2006):

CONSORT: www.consort-statement.org

STARD: www.consort-statement.org/stardstatement.htm

QUOROM: www.consort-statement.org/QUOROM.pdf

MOOSE: www.consort-statement.org/Initiatives/MOOSE/moose.pdf

QUADAS: www.biomedcentral.com/1471-2288/6/9

CONSORT CLUSTER : www.consort-statement.org/Statement/revisedstatement.htm

TREND : www.trend-statement.org/asp/statement.asp

STROBE : www.strobe-statement.org

REMARK : www.nature.com/ncponc/journal/v2/n8/full/ncponc0252.html

5. Referencias.

1. Sollaci LB. The introduction, methods, results, and discussion (IMRAD): a fifty-year survey. *J Med Libr Assoc* 2004;92:364–371.
2. Anónimo. How to write a scientific paper: a general guide. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Oral Endod* 2006;101:9A–11A.
3. Hulley SB, Cummings SR. *Diseño de la investigación clínica. Un enfoque epidemiológico*. Barcelona: Ediciones Doyma, S.A., 1993.
4. Ad hoc working group for critical appraisal of the medical literature. A proposal for more informative abstracts of clinical articles. *Ann Intern Med* 1987;106:598–604.
5. Pulido M. El resumen estructurado. *Aten Primaria* 1991;8:589–590.
6. Skelton J, Edwards SJL. The function of the discussion in academic writing. *BMJ* 2000;320:1269–1270.
7. Pulido M. Leyendo entre líneas. *Med Clin (Barc)* 1991;97:786–788.
8. Docherty M, Smith R. The case for structuring the discussion of scientific papers. *BMJ* 1999;318:1224–1225.
9. Pulido M, González JC, Sanz F. Errores en referencias bibliográficas: un estudio retrospectivo en MEDICINA CLÍNICA (1962-1992). *Med Clin (Barc)* 1995;104:170–174.
10. Huth EJ. Abuses and uses of authorship. *Ann Intern Med* 1986;104:266–267.
11. Smith J. Gift authorship: a poisoned chalice? Not usually, but it devaluates the coinage of scientific publication. *BMJ* 1994;309:1456–1457.
12. Pulido M. La autoría de los estudios multicéntricos. *Med Clin (Barc)* 1999;113:534–536.
13. Rennie D, Yank V, Emanuel L. When authorship fails: a proposal to make contributors accountable. *JAMA* 1997;278:579-585.
14. Smith R. Authorship is dying: long live contributorship. *BMJ* 1997;315:686.
15. Yank V, Rennie D. Disclosure of research contributions: a study of original research articles in *The Lancet*. *Ann Intern Med* 1999;130:661–670.
16. Angell M, Relman AS. Redundant publication. *N Engl J Med* 1989;320:1212–1213.
17. Lock S, Wells F, Farthing M. *Fraud and misconduct in biomedical research*. 3ª edición. Londres: BMJ Books, 2001.
18. Eysenbach G. Report of a case of cyberplagiarism—and reflections on detecting and preventing academic misconduct using the Internet. *J Med Internet Res* 2000;2:E4.
19. Cobo E, Domínguez R. Listas de comprobación para autores, revisores y editores de revistas médicas. *Med Clin (Barc)* 2005; 125 (número extraordinario): 1–76.
20. Moher D, Jones A, Lepage L, for the CONSORT Group. Use of the CONSORT statement and quality of reports of randomized trials. A comparative before-and-after evaluation. *JAMA*. 2001;285:1992–1995.
21. Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig LM, et al., for the STARD Group. Towards complete and accurate reporting of studies of diagnostic accuracy: the STARD initiative. *Ann Intern Med*. 2003;138:40–44.

22. Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF, for the QUORUM Group. Improving the wuality of reports of meta-analyses of randomised controlled trials: the QUORUM statement. *Lancet*. 1999;354:1896–900.
23. Stroup DF, Berlin JA, Morton SC, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, et al., for the Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology (MOOSE) Group). Meta-analysis of observational studies in epidemiology. A proposal for reporting. *JAMA*. 2000;283:2008–2012.
24. Whiting P, Rutjes AW, Reitsma JB, Bossuyt PM, Kleijnen J. The development of QUADAS: a tool for the quality assessment of studies of diagnostic accuracy included in systematic reviews. *BMC Med Res Methodol* 2003;3:25.
25. Campbell MK, Elbourne DR, Altman DG and the CONSORT Group. CONSORT statement: extension to cluster randomised trials. *BMJ* 2004;328:702–708.
26. Vlahov D. Transparent reporting of evaluations with nonrandomized designs (TREND). *J Urban Health* 2004;81:163–164.
27. STROBE Statement. STrengthening the Reporting of OBservational studies in Epidemiology. URL: <http://strobe.statement.org/>
28. McShane LM, Altman DG, Sauerbrei W, Taube SE, Gion M, Clark GM; Statistics Subcommittee of the NCI-EORTC Working Group on Cancer Diagnostics. REporting recommendations for tumor MARKer prognostic studies (REMARK). *Nat Clin Pract Oncol* 2005;2:416–422.

CAPÍTULO 14.

REDES DE COAUTORÍA Y COLABORACIÓN DE LAS INSTITUCIONES ESPAÑOLAS EN LA PRODUCCIÓN CIENTÍFICA SOBRE DROGODEPENDENCIAS EN BIOMEDICINA 1999-2004.

Gregorio González Alcaide¹, Miguel Castellano Gomez², Carolina Navarro Molina¹.

1. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero. Universitat de València-CSIC. Valencia.
2. Dirección General de Drogodependencias. Conselleria de Sanitat. Generalitat Valenciana.

1. Introducción.

La investigación científica es una actividad estrechamente vinculada al desarrollo de las ideas, siendo uno de los aspectos fundamentales que intervienen en la misma, la interacción social de los científicos que las conciben y desarrollan.

Dada la complejidad de la Ciencia actual, la colaboración científica resulta fundamental, ya que los problemas objeto de estudio no se pueden abordar de forma individual, sino que requieren cada vez más, de abordajes multidisciplinares y multiinstitucionales que permitan compartir recursos, completar insuficiencias y promover sinergias para alcanzar la masa crítica de conocimiento necesaria para llevar a buen término las investigaciones¹, y en este sentido, resulta fundamental estar integrado en grupos de investigación.

En el campo de las drogodependencias estas afirmaciones resultan especialmente válidas, no solamente en lo referente a la investigación básica sino también en el caso de la investigación clínica y epidemiológica, donde se requiere habitualmente, tanto en lo referente a la investigación como a la intervención, del concurso de profesionales de índole muy diversa, como médicos, farmacéuticos, psicólogos, educadores, trabajadores sociales o sociólogos, entre otros muchos²⁻³.

Las recientes convocatorias de financiación de proyectos de investigación en el área de la Biomedicina y Ciencias de la Salud otorgan una gran importancia a los *grupos de investigación* para poder acceder a las mismas, que definen como un "conjunto de investigadores agrupados en torno a un investigador principal (líder del grupo) que colaboran en el estudio de una temática homogénea y que poseen, como mínimo, las características siguientes: 1. Haber realizado conjuntamente, durante los últimos 6 años, proyectos de investigación financiados en convocatorias nacionales o internacionales. 2.

Poseer un registro de publicaciones conjuntas de calidad contrastada y número suficiente y/o desarrollo de patentes”⁴.

La metodología del Análisis de Redes Sociales (ARS) aplicada a las publicaciones científicas de un área del conocimiento, permite la construcción de las redes de coautoría, y a partir de las mismas, la identificación de los grupos de investigación existentes, la caracterización de los agentes que los integran y el análisis global del estado de la colaboración en el área⁵. El objetivo del presente capítulo consiste en exponer una metodología para identificar grupos de investigación sobre drogodependencias existentes en España, aplicando para ello metodologías procedentes del ARS.

2. Método.

El ARS es una metodología de investigación que parte de la identificación de los vínculos o relaciones establecidas entre un conjunto de agentes (sean estos autores, instituciones, regiones geográficas u otras categorías de análisis) con el propósito de interpretar y profundizar en el conocimiento de las estructuras sociales emergentes de esas relaciones y en su dinámica, ya que esos vínculos entre los agentes son una metáfora que trasluce la existencia de interacciones y flujos de información entre los mismos, pudiendo derivarse a partir de su conocimiento actuaciones o directrices para la acción y el cambio social, ya que este tipo de estudios asume que las estructuras resultantes ejercen una influencia sobre el comportamiento de los agentes que componen el sistema⁶⁻⁷. Además, es posible caracterizar las redes en su conjunto y los agentes que las integran mediante toda una serie de propiedades o estadísticos que suministran un elemento objetivo para la intervención en el sistema estructural descrito. Por ejemplo a través de medidas de centralidad, centralización o cohesión, entre otras muchas⁸.

El ARS aplicado a la información bibliográfica de las autorías incluidas en los registros bibliográficos de las bases de datos permite construir las redes de coautorías de los trabajos científicos. Una *coautoría* hace referencia a la firma conjunta de un trabajo científico por una pareja de autores, siendo por tanto una *red de coautorías* la construida a partir de la identificación de todas las relaciones de coautoría establecidas en el conjunto de trabajos objeto de estudio. Son dos los elementos básicos que definen los *sociogramas* o representaciones gráficas resultantes del ARS aplicadas a las coautorías de los trabajos científicos: los *agentes, actores o nodos*, que representan a los investigadores responsables de las publicaciones y las *líneas, vínculos o enlaces* entre pares de nodos, que reflejan las relaciones que han establecido entre sí a partir de la firma conjunta de uno o más trabajos científicos, indicándose el mayor o menor grado de colaboración, es decir, el *umbral o intensidad de colaboración*, mediante diferentes grosores en los enlaces.

El proceso seguido para la construcción de las redes de coautorías en el área de las drogodependencias se puede sintetizar en los siguientes pasos:

A) Selección de bases de datos y aplicación de un perfil de búsqueda para la recuperación de documentos.

Las bases de datos utilizadas han sido *Índice Médico Español (IME)*, por tratarse de la principal base de datos de literatura científica de Biomedicina en español y *Science Citation Index (SCI)*, base de datos de carácter internacional de extendido uso en la evaluación de la actividad científica a partir de un producto derivado de la misma, el Factor de Impacto del *Journal Citation Reports (JCR)*.

A continuación se ha utilizado un perfil de búsqueda para discriminar de las bases de datos aquellos documentos relacionados con las drogodependencias, siguiendo los criterios aplicados en otros trabajos previos⁹.

La búsqueda ha sido restringida en cuanto a su tipología documental a los artículos originales de investigación y al período cronológico 1999-2004. Para seleccionar únicamente los trabajos de autores e instituciones españolas, en el campo correspondiente a la afiliación institucional se ha incluido el topónimo España ("Spain" en SCI), lo que ha permitido limitar los resultados a aquellos trabajos en los que al menos uno de los autores firmantes está adscrito a una institución española. Asimismo, se han eliminado los trabajos publicados en revistas españolas recuperados de la base de datos SCI, ya que todas ellas están recogidas en IME, evitando así duplicidades y posibilitando el análisis comparativo entre los grupos que publican sus trabajos en revistas españolas y extranjeras.

B) Descarga de la información, normalización y cuantificación de las relaciones de coautoría.

Con la información bibliográfica de los registros recuperados se ha confeccionado una base de datos relacional, con el propósito de facilitar la depuración y análisis de la información obtenida.

En primer lugar se ha efectuado una supervisión manual de todos los documentos para eliminar el *ruido documental*, es decir, los documentos no relevantes que han sido recuperados mediante el perfil de búsqueda.

A continuación, se ha llevado a cabo un proceso de normalización de las diferentes variantes por las que es identificado un mismo autor, ya que las bases de datos bibliográficas suelen presentar una importante variabilidad en los nombres de los autores. Esta falta de uniformidad cabe atribuirle a todos los agentes que intervienen en el proceso de publicación y de difusión de los trabajos científicos, desde los autores que no firman siempre sus trabajos de forma unívoca (ya que por ejemplo algunas veces firman con un único apellido y otras veces con los dos o con una inicial de nombre o las dos), pasando por los editores y comités de redacción de las revistas que pueden introducir sus propias políticas al respecto (como por ejemplo, abreviar mediante iniciales los nombres de pila de los autores) y, finalmente, las bases de datos bibliográficas, que suelen tener sus propias normas de indización, agravándose el problema en el caso de aquellas que no respetan las estructuras patronímicas españolas. El criterio seguido ante la existencia de dos o más variantes susceptibles de corresponder a un mismo autor, ha sido comprobar la coincidencia en la adscripción de la firma institucional asociada a las diferentes variantes, adoptando como válida la firma más completa (por ejemplo aquella en la que constan los dos apellidos) o en su defecto, la más frecuente. Se ha efectuado asimismo el proceso inverso, comprobando que ninguno de los autores más productivos reuniese la producción científica de dos o más investigadores con los mismos nombres.

Finalmente, se han identificado todas las combinaciones de pares de autores existentes, es decir, las coautorías. Su número en cada trabajo está en relación con el número de autores firmantes del mismo, ya que es igual al número de combinaciones posibles de "m" elementos diferentes (número de autores firmantes) que se pueden obtener agrupados de "n" en "n" (en este caso de dos en dos al identificar coautorías), valor que se puede calcular con la aplicación de la fórmula $m!/(m-n)!n!$, teniendo en cuenta la condición ($1 < n \leq m$). Así, en un trabajo con una sola firma no existe ninguna coautoría, en un trabajo con dos firmas

encontramos una relación de coautoría (A con B), en un trabajo con tres firmas tres relaciones de coautoría (A con B, A con C y B con C), en un trabajo con cuatro firmas seis relaciones de coautoría (A con B, A con C, A con D, B con C, B con D y C con D) y así sucesivamente. Este proceso aplicado a todos los documentos permite disponer de un listado con todas las coautorías existentes en el conjunto de los trabajos estudiados. No obstante, muchas de ellas se repiten, ya que corresponden a diferentes trabajos firmados por la misma pareja de autores. Por ello, a continuación se ha calculado el número de coautorías diferentes, es decir, un listado con todas las parejas diferentes de autores que se han identificado y su intensidad de colaboración o número de trabajos que han firmado conjuntamente. El resultado de este proceso es una matriz de relaciones entre autores, en la que quedan distribuidas y cuantificadas todas las relaciones de coautoría que se han identificado.

C) Algoritmos para la identificación y representación visual de los grupos de investigación.

Con la información obtenida se ha aplicado un algoritmo para eliminar las relaciones esporádicas entre autores. Este proceso permite centrar el análisis en las relaciones de colaboración más intensas, es decir, en los grupos de investigación propiamente dichos, con independencia de que los miembros del grupo colaboren de forma más esporádica con otros autores. Asimismo, este algoritmo posibilita una visualización clara de la red y de los agentes que la integran, que de otra forma se vería imposibilitado por el gran número de agentes y la elevada densidad de relaciones entre los mismos.

Se ha considerado la existencia de un grupo cuando se identificaban al menos dos autores vinculados entre sí que han firmado conjuntamente una media de al menos un trabajo por año (en este caso al menos seis trabajos, ya que se estudia un período de seis años). No obstante, al no existir un criterio establecido para considerar la existencia de un grupo de investigación, se ha ejecutado el algoritmo de forma sucesiva en un rango que oscila desde ≥ 3 hasta ≥ 7 coautorías, con el objeto de analizar el tamaño de los grupos y el número de miembros que los integran en relación con el diferente grado de intensidad de las colaboraciones o número de trabajos que han firmado de forma conjunta. Para la realización de estos procesos se ha empleado el software *Networks-Pajek*, utilizando el algoritmo *Kamada-Kawai* para la distribución espacial de los nodos en los sociogramas¹⁰.

A continuación, para cada uno de los autores asignados a alguno de los grupos se ha identificado su afiliación institucional, disciplina o especialidad en la que trabaja y sexo, con el propósito de integrar estos aspectos en el análisis. Para ello, además de la información recogida en las bases de datos utilizadas, se han consultado anuarios o directorios personal y el texto completo de las revistas que desarrollan las iniciales de los nombres de los autores¹¹.

Otros aspectos analizados han sido el porcentaje de *grandes productores* (autores que han publicado diez o más trabajos) integrados en los grupos, la existencia de autores que hayan publicado tanto en revistas españolas como extranjeras y la colaboración interinstitucional en los grupos así como con instituciones extranjeras.

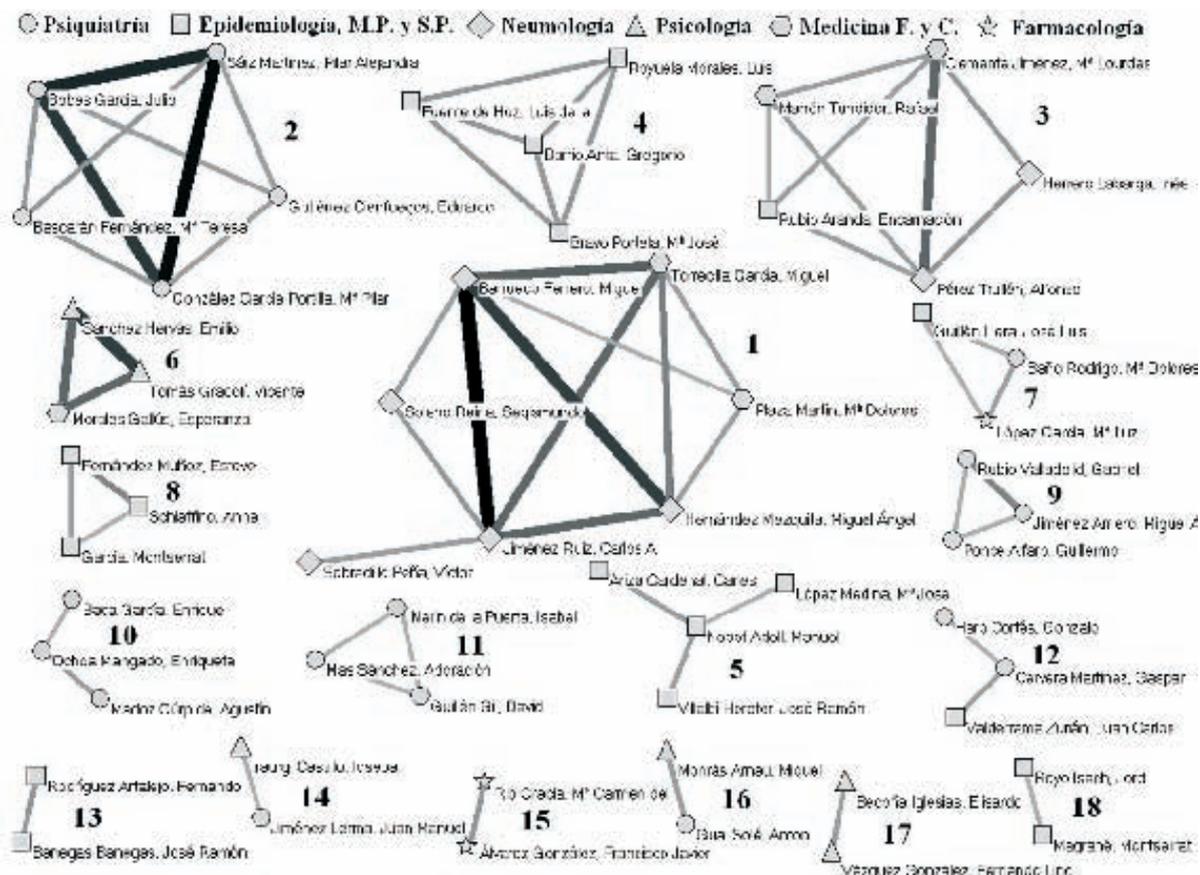
3. Resultados.

Se han recuperado 2.659 trabajos sobre drogodependencias publicados por autores adscritos a instituciones españolas a lo largo del período 1999-2004, de los cuales 1.748 han sido publicados en revistas españolas (65,74%) y 911 trabajos en revistas extranjeras (34,26%). De los trabajos publicados en revistas españolas, 1.413 (80,83%) han sido

firmados en colaboración por dos o más autores, cifra que se sitúa en 900 (98,79%) en el caso de las revistas extranjeras, siendo los Índices de Firmas/Trabajo (IFT) de 3,7 y 6,1, respectivamente.

Aplicando un umbral o intensidad de colaboración de seis o más trabajos firmados en coautoría se han identificado en las revistas españolas 18 grupos integrados por 58 autores, siendo el grupo de mayor tamaño de siete autores.

Fig. 1. Red de relaciones entre autores nucleares de grupos de investigación sobre drogodependencias que publican sus trabajos en revistas españolas.



En las revistas extranjeras se han identificado aplicando este mismo umbral de colaboración 20 grupos conformados por 96 autores, estando integrado en este caso el grupo de mayor tamaño por 22 miembros y destacando asimismo la existencia de otro gran grupo integrado por 15 investigadores (figura 2), mientras que otros 18 grupos están integrados por entre dos y seis miembros (figura 3).

Figura 2. Red de relaciones entre autores nucleares de grupos de investigación sobre drogodependencias que publican sus trabajos en revistas extranjeras.

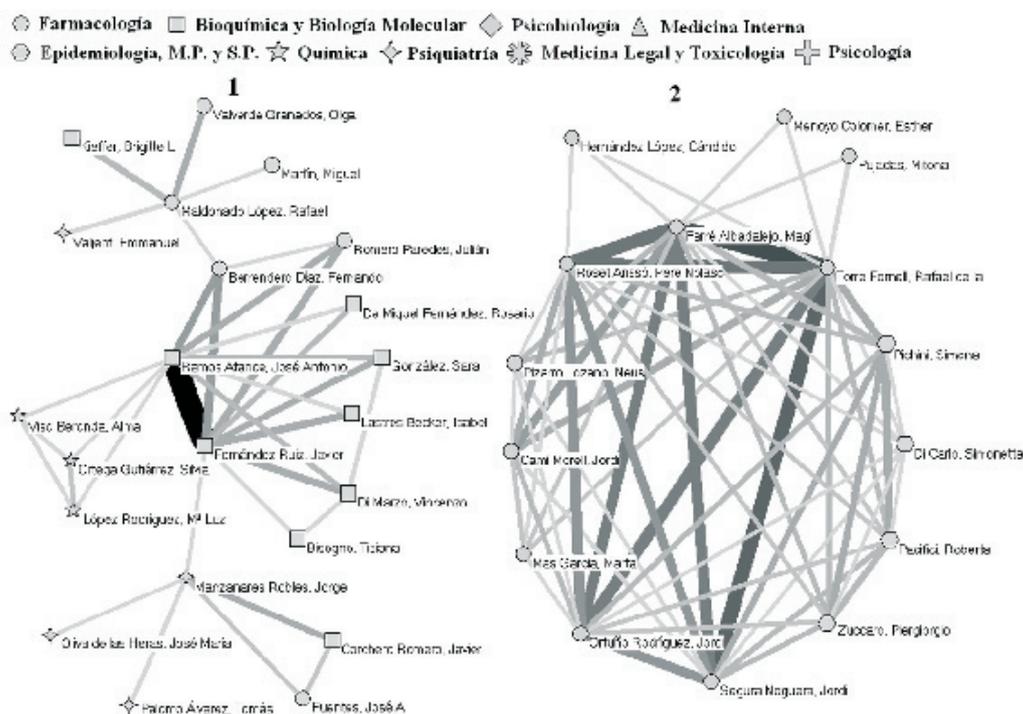
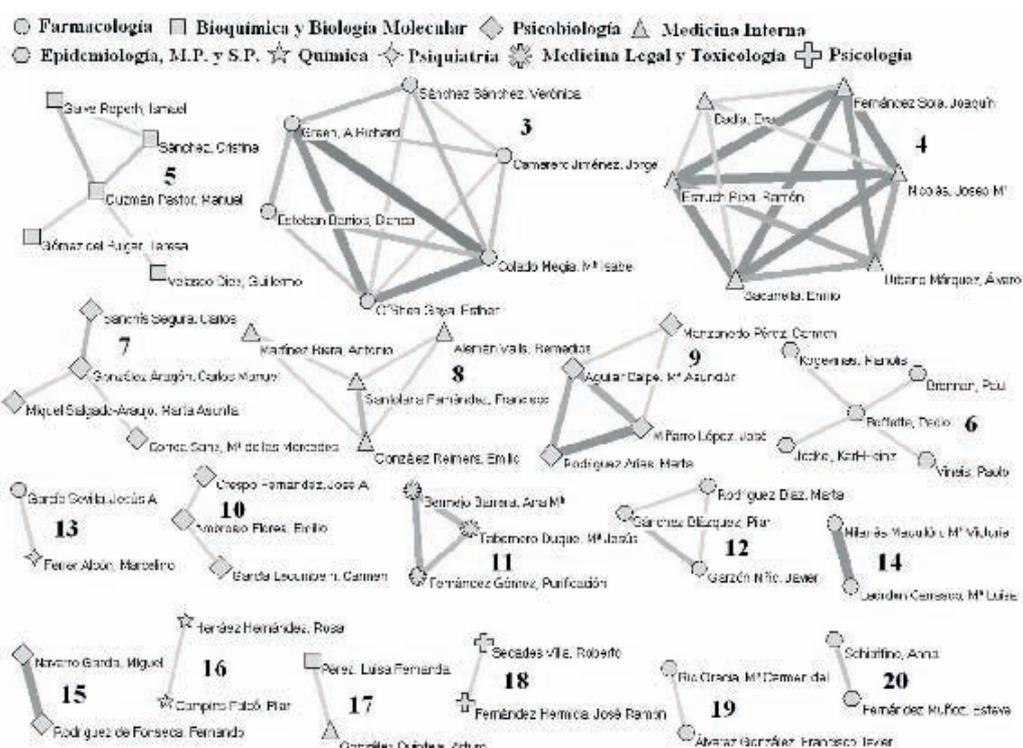


Figura 3. Red de relaciones entre autores nucleares de grupos de investigación sobre drogodependencias que publican sus trabajos en revistas extranjeras.



En la tabla 1 se pueden observar los valores calculados considerando diferentes umbrales o intensidades de colaboración, valores que se sitúan siempre de forma sensiblemente superior en las revistas extranjeras respecto a los valores obtenidos para las revistas españolas, pese al hecho de que el número de trabajos a partir del cual se ha efectuado el análisis es casi la mitad en el caso de las revistas extranjeras.

Tabla 1. Número de investigadores y de grupos sobre drogodependencias identificados mediante la aplicación de diferentes umbrales o intensidades de colaboración.

Intensidad de colaboración	Nº de pares distintos de coautorías		Nº de grupos		Nº de autores en los grupos		Tamaño del grupo con mayor nº de autores		Media autores/grupo	
	Esp.	Ext.	Esp.	Ext.	Esp.	Ext.	Esp.	Ext.	Esp.	Ext.
> = 7	48	110	15	19	46	73	7	12	3,06	3,84
> = 6	63	158	18	20	58	96	7	22	3,22	4,8
> = 5	93	233	24	28	83	135	7	28	3,46	4,82
> = 4	178	424	36	41	136	221	15	47	3,78	5,39
> = 3	424	796	55	70	254	379	22	60	4,62	5,41

Esp.: revistas españolas; Ext.: revistas extranjeras.

En las revistas españolas se han identificado 34 grandes productores, 29 de los cuales (85,29%) están adscritos a alguno de los grupos. Por otra parte, en las revistas extranjeras el número de grandes productores asciende a 53, de los que 51 (96,23%) están integrados en alguno de los grupos. De los 58 autores que publican en revistas españolas, 39 son hombres (67,24%) y únicamente 19 mujeres (32,76%), distribución que se sitúa en el caso de los 96 autores de revistas extranjeras en 54 hombres (56,25%) y 42 mujeres (43,75%).

Únicamente cuatro autores están presentes tanto entre los autores que publican en revistas españolas como entre los que lo hacen en revistas extranjeras. Los 150 autores diferentes que se han identificado reúnen 61 afiliaciones institucionales. En primer lugar se sitúa la Universidad Complutense de Madrid, con 23 autores, seguida por el Institut Municipal d'Investigació Mèdica con 13 y la Universitat Pompeu Fabra con ocho. Estas tres instituciones son asimismo las que están presentes en un mayor número de grupos. A continuación se sitúan el Hospital Clínic i Provincial de Barcelona y la Universidad de Oviedo con siete autores, respectivamente, y el Hospital 12 de Octubre con seis. En la tabla 2 se recoge el listado completo de las instituciones que aportan dos o más autores. En relación con esta tabla, además de los aspectos mencionados cabe destacar que ocho instituciones disponen de grupos que publican tanto en revistas españolas como extranjeras. Asimismo, nueve de los grupos de las revistas españolas y diez de las revistas extranjeras presentan colaboraciones interinstitucionales, no disponiendo los grupos que publican en revistas españolas de conexiones internacionales, que sí aparece en cuatro de los grupos que publican en revistas extranjeras.

Tabla 2. Afiliaciones institucionales de los autores de los grupos identificados.

Institución	Nº de autores	Revistas españolas (nº de grupo en la fig. 1)	Revistas extranjeras (nº de grupo en las figs. 2 y 3)
Universidad Complutense de Madrid	23	7	1,5,3,9,15
Institut Municipal d'Investigació Mèdica	13	-	2,4,6
Universitat Pompeu Fabra	8	-	1,2,20
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona	7	16	4
Universidad de Oviedo	7	2	18
Hospital 12 de Octubre	6	9	1
Institut Català d'Oncologia	5	8	20
Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer	5	8	4,20
Universidade de Santiago de Compostela	5	17	11
Universitat de València	5	-	9,16
Istituto Superiore di Sanità	4	-	2
Universidad de Valladolid	4	15	19
Universidad de Zaragoza	4	3, 11	-
Instituto de Neurobiología Ramón y Cajal	4	-	12,13
Universitat Jaume I	4	-	7
Consortio Sanitario de Tenerife	4	-	8
Agència de Salut Pública de Barcelona	4	5	-
International Agency Research on Cancer	3	-	6
Conselleria de Sanitat de la Generalitat Valenciana	3	6	-
Universidad Nacional de Educación a Distancia	3	-	10
Universitat de Barcelona	3	-	4
Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela	2	-	17
Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo	2	4	-
Universidad Autónoma de Madrid	2	13	-
Hospital Ramón y Cajal	2	10	-
CNR (Italia)	2	-	1
Instituto de Estudios de Alcohol y Drogas	2	-	-
Universidad de Murcia	2	-	14
Ayuntamiento de Majadahonda	2	7	-
Hospital Universitario Miguel Servet	2	3	-
Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA del Ministerio de Sanidad y Consumo	2	4	-
Centro de Salud San Juan de Salamanca	2	1	-
29 instituciones con 1 autor	29	1,3,10,12,14,18	1,2,6,8,13

En cuanto a la tipología de los centros u organismos a los que se adscriben los autores, en las revistas españolas predominan las universidades (29,23% de los autores), seguidos muy de cerca por los hospitales (27,69%) y los centros de salud o tratamiento (18,46%). En el caso de las revistas extranjeras también se sitúan en primer lugar las universidades, si bien con un porcentaje mucho más elevado (53,64% de los autores), seguidas por los institutos de investigación (28,18%) y ya a cierta distancia los hospitales (14,54%). En la tabla 3 aparece recogido el listado completo de la tipología de centros.

Tabla 3. Tipología de centros a la que se adscriben los autores que han sido asignados a alguno de los grupos que se han identificado.*

Base de datos IME	Nº de afiliaciones de autores	%	Base de datos SCI	Nº de afiliaciones de autores	%
Universidades	19	29,23%	Universidades	59	53,64%
Hospitales	18	27,69%	Institutos de Investigación	31	28,18%
Centros de Salud/Tratamiento	12	18,46%	Hospitales	16	14,54%
Organismos gubernamentales	8	12,31%	Organismos gubernamentales	4	3,64%
Institutos de Investigación	8	12,31%	Centros de Salud/Tratamiento	0	0

* La suma del número de afiliaciones no se corresponde con el número total de autores, por la doble adscripción institucional de algunos de ellos.

También se perciben importantes diferencias entre los autores de revistas españolas y extranjeras en lo relativo a la especialidad o disciplina a la que se adscriben los mismos. Así, en los autores de revistas españolas se sitúa en primer lugar la Psiquiatría, con 19 autores, seguida por la Epidemiología, Medicina Preventiva y Salud Pública, con 17 y la Neumología, con siete. Otras especialidades identificadas son la Psicología, con seis autores, la Medicina Familiar y Comunitaria con cinco y la Farmacología con cuatro, si bien dos de ellos están presentes en este último caso también entre los autores que han publicado en revistas extranjeras. En el caso de los autores de revistas extranjeras encontramos otras especialidades totalmente diferentes, ya que en primer lugar se encuentra la Farmacología, con 31 autores, la Bioquímica y la Biología Molecular, con 15 y la Psicobiología, con 13. Otras especialidades identificadas son la Epidemiología, Medicina Preventiva y Salud Pública y la Medicina Interna, con 11 autores, respectivamente, la Psiquiatría y la Química, con cinco, la Medicina Legal y Toxicología, con tres y la Psicología con dos autores. En las figuras 1-3 se pueden observar las especialidades a las que se adscriben cada uno de los autores, codificadas con diferentes formas geométricas en los vértices o nodos que representan a los autores. Destacan en las revistas españolas la integración en diversos grupos de epidemiólogos y especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria que colaboran entre sí y con otros especialistas como neumólogos y psiquiatras, así como las colaboraciones entre psiquiatras y psicólogos. En las revistas extranjeras destacan en los dos grupos principales que se han identificado las colaboraciones de farmacólogos con especialistas en Bioquímica y Biología Molecular y con químicos. 12 de los 18 grupos de revistas españolas y 16 de los 20 de revistas extranjeras cuentan con al menos una mujer, siendo mayoritarias en once de los grupos.

4. Discusión.

El ARS constituye una de las líneas de investigación de la Sociología de la Ciencia, campo de estudio que analiza cómo las actividades de los científicos se ven afectadas por sus relaciones sociales¹².

Algunas de las limitaciones del estudio realizado son las siguientes: a) el trabajo se ha efectuado únicamente a partir del análisis de dos bases de datos, si bien se trata de dos de las principales bases de datos de literatura biomédica, cuya política de indización posibilita un análisis completo de la producción científica española al recoger todas las afiliaciones institucionales de los autores; b) la aplicación de un perfil de búsqueda puede conllevar la existencia de *silencio documental* o la no recuperación de documentos relevantes. No obstante, se ha preferido aplicar esta metodología por tratarse de un área caracterizada por su gran heterogeneidad y dispersión entre numerosas revistas y áreas de conocimiento; c) el hecho de que en las bases de datos no exista una correspondencia entre cada uno de los autores firmantes de un trabajo y su afiliación institucional, sino que se recojan de forma indiferenciada las instituciones del conjunto de autores firmantes, así como posibles cambios en los lugares de trabajo o que los autores no aporten siempre la misma afiliación institucional por factores diversos, como cambios en los lugares de trabajo o que estén adscritos a más de un centro u organismo, dificulta el proceso de normalización, pudiendo motivar la existencia de errores en el mismo; d) el hecho de que no exista un criterio claramente definido que permita aplicar una variable cuantitativa para la consideración de la existencia de un grupo de investigación en relación con las publicaciones científicas, es asimismo un factor que dificulta el análisis. Las recientes convocatorias públicas de financiación resultan en este sentido ambiguas, ya que únicamente refieren que deben ser un "número suficiente". Esa ambigüedad se acentúa además por el hecho de que en estas convocatorias se hace referencia como otro de los criterios fundamentales que deben ser publicaciones de "calidad", concepto muy controvertido y difícil de cuantificar en el ámbito de la Ciencia; e) finalmente, el estudio efectuado para la identificación de grupos de investigación parte del análisis de la *comunicación formal*, es decir, aquella registrada e indizada que permite su recuperación posterior (en este caso artículos de revista difundidos en bases de datos). En el análisis de las estructuras de influencias y desarrollo de ideas a partir de las interacciones sociales, cabría tomar también en consideración la comunicación informal, es decir, aquella que no es registrada por escrito sino a través de otros canales mucho más efímeros como ponencias en congresos, reuniones de trabajo, conversaciones telefónicas o comunicaciones escritas de carácter personal entre los investigadores.

El análisis de la colaboración científica tiene como uno de los hitos pioneros más destacados los trabajos de Price basados en el análisis cuantitativo de las publicaciones científicas. A partir de la comunicación informal, este autor formuló en 1961 la definición inicial de "nuevos colegios invisibles" para caracterizar las relaciones informales mantenidas entre los científicos al margen de las publicaciones científicas formales, realizando una metáfora con la *Royal Society* londinense conocida como el *Invisible College* por tratarse de una sociedad científica que fomentaba el intercambio de información entre sus miembros por canales diferentes a las publicaciones científicas regladas. Price utilizó esta expresión para aludir a los grupos de científicos que trabajaban en lugares distintos sobre temas semejantes e intercambiaban información por medios diferentes a la literatura impresa, manifestando que habían surgido como reacción a las dificultades de comunicación derivadas de la gran

masa de literatura existente. Posteriormente, Price redujo la expresión inicial a "colegios invisibles"¹³⁻¹⁵.

A través de los análisis de citas, y en particular de las redes de co-citas que permiten obtener las referencias cruzadas entre los documentos, se desarrollaron numerosos estudios para identificar el núcleo básico de autores que conformaban las diferentes disciplinas y sus interrelaciones, estudios favorecidos por Garfield y el desarrollo de los índices de citas del *Institute for Scientific Information*¹⁶.

No obstante, atendiendo en sentido estricto a la definición inicial de Price, los colegios invisibles se configuran con anterioridad a las publicaciones científicas analizables a través de las redes de citas, de ahí que su estudio fuese abordado desde la Sociología de la Ciencia, destacando en este sentido el impulso propiciado por los trabajos de Crane en la década de los 70¹⁷⁻¹⁸.

A los análisis cuantitativos de la actividad científica y a las aproximaciones sociológicas basadas en métodos como la encuesta se ha sumado en fechas más recientes el Análisis de Redes Sociales. Pese a tratarse una metodología cuyas bases conceptuales y metodológicas gozan de una larga tradición, su aplicación generalizada para el análisis de las publicaciones científicas se remonta a la década de lo 90, coincidiendo con el desarrollo de paquetes de software que facilitan los análisis y ofrecen numerosas posibilidades de cara a las representaciones visuales¹⁹⁻²⁰.

Es importante destacar que los análisis de redes y las aproximaciones bibliométricas no son campos independientes sino que frecuentemente se integran en un análisis conjunto, como lo prueba el hecho de que algunos autores hablen de redes de coautoría de colegios invisibles²¹, o que se haya utilizado el concepto de colegios invisibles para referir las relaciones entre autores establecidas a partir de la firma conjunta de trabajos científicos, haciéndolo equivalente por tanto al concepto de grupos de investigación que se ha utilizado a lo largo del presente trabajo²²⁻²³.

El análisis efectuado ha permitido identificar la red de coautorías de los principales investigadores españoles y sus colaboradores en el ámbito de las drogodependencias, pudiendo considerarse los autores identificados como los agentes nucleares de los grupos de investigación en el área, caracterizados por su elevada productividad y el mantenimiento de relaciones de colaboración consolidadas entre sí, así como con otros muchos autores si se considera un umbral o intensidad de colaboración más bajo. Se analizan asimismo otros aspectos de la cooperación científica más allá de mera cuantificación de las instituciones a las que se adscriben los autores, como la colaboración entre especialidades y en función de las revistas fuente de publicación de los trabajos.

El número de grupos y autores identificados en las revistas españolas es sensiblemente inferior al de otras áreas como la Cardiología, donde aplicando la misma metodología y umbral de colaboración (una media de un trabajo por año) se identifican 25 grupos conformados por 112 autores. El estudio efectuado ha puesto de manifiesto que la práctica totalidad de grandes productores (80 de los 87) tienen vínculos estables de colaboración con otros autores, de lo que se deduce la existencia de una correlación positiva entre elevada productividad y colaboración. No obstante, el hecho de que una gran parte de los grupos estén conformados únicamente por dos o tres autores (13 de los 18 grupos en las revistas españolas y 11 de los 20 grupos en las revistas extranjeras) revela que una

gran parte de los investigadores tienen un núcleo muy estrecho de colaboradores estables y consolidados, aunque mantengan colaboraciones más esporádicas con otros muchos autores según se deduce del aumento del número de autores y de grupos si se aplica un umbral o intensidad de colaboración más bajo⁹.

En las revistas españolas, únicamente 19 de los 58 autores asignados a los grupos (32,76%) mantienen relaciones consolidadas de colaboración con tres o más autores, porcentaje que es sensiblemente superior en el caso de los autores de revistas extranjeras, donde 43 de los 96 autores (44,79%) mantienen vínculos directos de colaboración con tres o más autores.

En las revistas extranjeras cabe destacar la existencia de dos grandes grupos de investigadores conformados por 22 y 15 autores que mantienen relaciones consolidadas de colaboración entre sí, si bien algunos de ellos no mantienen vínculos de colaboración directa sino que están interconectados a través de intermediarios. Destaca asimismo en estas revistas la existencia de otros cuatro grupos conformados por cinco o más miembros. En las revistas españolas el grupo de mayor tamaño está compuesto por siete miembros y únicamente existen tres grupos conformados por cinco o más integrantes.

Con carácter general, todos los indicadores de colaboración resultan más elevados en los trabajos publicados en revistas extranjeras, tanto los basados en el análisis de redes (tamaño y número de autores asignados a los grupos) como los indicadores bibliométricos cuantitativos. Así, al hecho de que los grupos sean más amplios, se puede añadir un IFT muy superior entre los autores que publican en revistas extranjeras (6,1 frente a un 3, respectivamente) y una mayor colaboración interinstitucional, fundamentalmente de carácter internacional. Las características de la colaboración observadas en este trabajo estarían relacionadas con el sistema español de investigación, en el que la medicina clínica está relacionada con los centros sanitarios (por ejemplo hospitales, centros de salud o de atención al drogodependiente), mientras que la básica se produce en mayor medida en universidades e institutos de investigación²⁴.

Diversos trabajos han constatado que cuanto más básico es el campo, más internacional es la colaboración, lo que favorece la posibilidad de que este tipo de trabajos se publiquen en revistas extranjeras, donde hay una mayor competencia para publicar²⁵. En relación con ello, el estudio realizado ha permitido constatar que las revistas españolas y extranjeras difunden un tipo de literatura distinta, ya que los investigadores de determinadas especialidades publican sus trabajos de forma sistemática en revistas extranjeras, coincidiendo con la ausencia de revistas españolas con factor de impacto en el *Journal Citation Reports* en esas áreas. Este es el caso de la Farmacología, la Bioquímica y la Biología Molecular o la Psicobiología, las tres principales especialidades a las que se adscriben los autores que publican en revistas extranjeras, especialidades que no están presentes entre los autores que publican en revistas españolas, que son fundamentalmente la Psiquiatría, la Epidemiología, Medicina Preventiva y Salud Pública o la Neumología, áreas que sí que cuentan con revistas en español en el JCR. Este hecho, junto a que únicamente se hayan identificado cuatro autores que publican tanto en revistas españolas como extranjeras, confirma que en ambos tipos de revistas se difunde un tipo de literatura diferente: la investigación básica, caracterizada por una mayor colaboración, con grupos más amplios y de carácter más internacional que tienden a colaborar más por su necesidad de compartir equipos y recursos publican en revistas extranjeras frente a la investigación clínica y epidemiológica difundida en revistas españolas, con una mayor presencia en IME⁹.

El hecho de que ambas bases de datos recojan un importante núcleo de literatura diferente y generada por investigadores de diferentes especialidades debe llevar a una reflexión cuidadosa acerca de la consideración favorable en la evaluación de la actividad de los científicos y en la concesión de ayudas para la investigación únicamente a los trabajos publicados en revistas con Factor de Impacto indizadas en el JCR y a la necesidad de desarrollar, en particular en determinadas áreas como la Epidemiología o la Psicología, indicadores alternativos o complementarios, como el *Factor de Impacto Potencial de las Revistas Médicas Españolas*²⁶.

Otro de los aspectos relevantes en relación con las redes de coautoría que se puede destacar es que las colaboraciones consolidadas, tanto en las revistas españolas como en las extranjeras, corresponden fundamentalmente a autores de una misma especialidad y centro, si se exceptúan algunas colaboraciones establecidas entre psiquiatras, psicólogos y especialistas en Medicina Familiar y Comunitaria en el caso de las revistas españolas y entre farmacólogos y bioquímicos en las revistas extranjeras.

En relación con el papel de la mujer en los grupos de investigación, se ha observado un desequilibrio de género, que es especialmente acusado en el caso de las revistas españolas en el estudio realizado, ya que únicamente un 33% de los autores identificados son mujeres frente a un 44% en el caso de los autores de revistas extranjeras. Pese a que el área de las drogodependencias tenga una mayor presencia de grandes productoras (30%) frente a otras áreas como la Neurología, con un 17%, o la Microbiología y las Enfermedades Infecciosas, donde no existe ninguna mujer gran productora, es necesario analizar las causas del llamado "efecto tijera", por el que el número de mujeres se reduce a medida que aumenta el umbral de productividad.

El ARS aplicado a los trabajos científicos permite profundizar en los tradicionales indicadores bibliométricos aplicados al análisis de la colaboración científica, ya que proporcionan un aparato teórico y metodológico de gran potencialidad para el análisis de la estructura cooperativa de la ciencia, posibilitando la obtención de sociogramas y estadísticos que presentan múltiples posibilidades de explotación informativa: a los profesionales noveles les ofrece información para integrarse en alguna de las redes identificadas, a los investigadores consolidados les permite conocer el papel que desempeñan en el sistema científico del que forman parte permitiéndoles ampliar su círculo de contactos y participar de manera más amplia en foros de discusión e intercambio de ideas y a los gestores de las políticas científicas les permite evaluar el grado de eficiencia de los recursos destinados a la investigación y conocer el estado de la colaboración en todos sus niveles acometiendo las medidas necesarias para evitar el aislamiento científico.

Una vez identificadas las redes de colaboración, puede profundizarse en el análisis de la producción científica de los grupos identificados analizando su productividad, la repercusión o impacto científico de sus trabajos y evaluando la calidad o excelencia científica de los mismos, entre otros muchos aspectos. Además, dado el carácter dinámico de la Ciencia, resulta de gran interés analizar la evolución temporal de los grupos que integran las redes, para ver el papel desempeñado por sus integrantes, si se incrementa el número de participantes, si permanecen estables o, por el contrario, si se extinguen y surgen nuevas coaliciones entre autores o instituciones. Asimismo, la metodología del ARS permite realizar otros muchos estudios a partir de diferentes variables o categorías de análisis, que se pueden correlacionar entre sí: redes de colaboración institucional o

geográfica, redes de citas de trabajos científicos y redes temáticas o conceptuales, que permiten, respectivamente, evaluar las interrelaciones entre instituciones, las conexiones bibliográficas establecidas entre los documentos a partir de las referencias bibliográficas y los ámbitos de estudio abordados.

5. Referencias.

1. Klein JT. Interdisciplinary needs: the current context. *Libr Trends* 1996;45:134-54.
2. Mateos Agut M, Ruiz Molina JM, Mateos Agut J, Moradillo Moradillo, Fabián (eds.). *Los equipos interdisciplinarios en drogodependencias: estructura, estrategia y evaluación*. Burgos: Hospital Provincial Divino Vallés; 1995.
3. Ferro S. Interdisciplinarietà y drogodependencias. *Cuadernos de Trabajo Social* 2004;17:289-304.
4. Boletín Oficial del Estado. Resolución de 27 de marzo de 2007, del Instituto de Salud Carlos III, por la que se convocan ayudas destinadas a financiar estructuras estables de Investigación Cooperativa, en el área de Biomedicina y Ciencias de la Salud, mediante la participación en Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud. BOE nº 93. 18 de abril de 2007, p. 17091-6.
5. Molina González JL, Muñoz Justicia JM, Doménech M. Redes de publicaciones científicas: un análisis de la estructura de coautorías. *Redes: Revista Hispana para el Análisis de Redes Sociales* 2002; 1(3). [Consultado 2006 diciembre 10]. Disponible en URL: http://revista-redes.rediris.es/pdf-vol1/vol1_3.pdf
6. Molina González JL, Muñoz Justicia JM, Losego P. Red y realidad: aproximación al análisis de las redes científicas. VII Congreso Nacional de Psicología Social; 2000 sep 26-29; Oviedo, España. Oviedo: [s.n.]; 2000.
7. Sanz Menéñez L. Análisis de redes sociales: o cómo representar las estructuras sociales subyacentes. *Apuntes de Ciencia y Tecnología* 2003;7:21-9.
8. Herrero López R. La terminología del análisis de redes. *Problemas de definición y traducción*. *Política y Sociedad* 2000;33:199-206.
9. González Alcaide G, Valderrama Zurián JC, Aleixandre Benavent R, Alonso Arroyo A, De Granda Orive JI, Villanueva Serrano S. Redes de coautoría y colaboración de las instituciones españolas en la producción científica sobre drogodependencias en biomedicina 1999-2004. *Trastornos Adictivos* 2006;8(2):78-114.
10. Pajek: program for large network analysis [programa informático]. [consultado 2007 mayo 10]. Disponible en URL: <http://vlado.fmf.uni-lj.si/pub/networks/pajek>
11. Medibooks. Anuarios. [Consultado 2006 diciembre 10]. Disponible en URL: <http://www.medibooks.es>
12. Freeman LC. *The development of Social Network Analysis: a study in the Sociology of Science*. Vancouver, Canadá: Empirical Press; 2004.
13. Price DJS. *Science Since Babylon*. New Haven, Estados Unidos: Yale University Press; 1961.

14. Price DJS. Little science, big science. Nueva York, Estados Unidos: Columbia University Press; 1963.
15. López Piñero JM. Hacia una ciencia de la Ciencia. Barcelona: Ariel; 1973.
16. Garfield E. The history and meaning of the Journal Impact Factor. JAMA 2006;295(1):90-3.
17. Crane D. Social structure in a group of scientist: a test of the "in-visible college" hypothesis. American Sociology Review 1969;34:335-52.
18. Crane D. Invisible colleges: Diffusion of knowledge in scientific communities. Chicago, Estados Unidos: University of Chicago Press; 1972.
19. Scott J. Social network analysis: a handbook. London, Reino Unido: Sage Publications; 1991.
20. Linton LC. The development of Social Network Analysis: a study in the Sociology of Science. Vancouver, Canadá: Empirical Press, 2004.
21. Kretschmer H. Patterns of the behaviour in a coauthorship networks of invisible colleges. Scientometrics 1997;40(3):579-91.
22. Zulueta García MA; Cabrero A; Bordons Gangas M. Identificación y estudio de grupos de investigación a través de indicadores bibliométricos. Rev Esp Doc Cient 1999; 22:333-47.
23. Peñaranda Ortiga M; Quiñones Vidal E. Formación de una nomenclatura unificada para la elaboración de colegios invisibles. Anales de Psicología 2005;21(2):213-23.
24. Bordons Gangas M, Gómez Caridad I. La actividad científica española a través de indicadores bibliométricos en el período 1990-93. Rev Gen Inf Doc. 1997; 7:69-86.
25. Luukkonen T, Persson O, Sivertsen G. Understanding Patterns of International Scientific Collaboration. Sci, Technol Human Values 1992; 17: 101-26.
26. Factor de Impacto Potencial de las Revistas Médicas Españolas. [Consultado 2006 diciembre 10]. Disponible en URL: http://147.156.181.37/imecitas/impacto_ime.asp

CAPÍTULO 15.

CONVOCATORIAS DE INVESTIGACIÓN EN DROGODEPENDENCIAS.

Agulló Calatayud V¹, Castelló Cogollos L²

1. Departamento de Sociología y Antropología Social. Universitat de València.
2. Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero. Universitat de València-CSIC.

1. Introducción.

Las drogodependencias son un problema de amplia relevancia socio-sanitaria sobre el que se vienen realizando múltiples esfuerzos desde las Administraciones Públicas. Se trata de un fenómeno complejo, en constante cambio y evolución, que requiere de un abordaje comprensivo, multidisciplinar y con rigor científico en una acción coordinada entre distintas administraciones. En el presente capítulo se hace una somera compilación de las diversas convocatorias de investigación existentes.

En España existen varias entidades que financian proyectos de investigación tanto específicos de drogodependencias como de temática general en los que se pueden presentar proyectos de esta área de conocimiento. En esta línea, la Delegación del Gobierno del Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD), impulsa la investigación científica como uno de los pilares en los que se deben asentar las intervenciones en drogodependencias. Ello queda reflejado en el Plan de Acción 2005-2008 que el Plan Nacional sobre Drogas ha elaborado en sintonía con la Estrategia Europea sobre Drogas 2005-2012¹. Por otra parte, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), convoca anualmente ayudas del Programa de Promoción de la Investigación Biomédica y en Ciencias de la Salud del Ministerio de Sanidad y Consumo, para la realización de proyectos de investigación en el marco del Plan Nacional de I+D+I 2004-2007 y también convoca las ayudas para Redes Temáticas de Investigación Cooperativa en Salud (RETICS) y Centros de Investigación Biomédica en Red (CIBER). En Biomedicina y Ciencias de la Salud suman un total de dieciséis redes. Con ello, se pretende, entre otros aspectos, reforzar los derechos y las garantías de los investigadores, fortalecer la dimensión internacional de la ciencia, potenciar el papel de la investigación básica, mejorar la comunicación a la sociedad de los avances que se vayan produciendo y promover la complementariedad de actuaciones compartiendo objetivos y recursos entre diferentes Administraciones, Instituciones y Comunidades Autónomas, del sector público o privado sin ánimo de lucro con líneas y objetivos en el campo de la salud pública.

Cabe señalar que en los últimos años se ha producido un creciente interés por la investigación en el campo de las drogodependencias que ha quedado reflejado en un aumento de las

convocatorias, de la dotación presupuestaria de las mismas y en el número de profesionales implicados. Es el caso del Plan Nacional sobre Drogas (PND), que subvenciona proyectos de investigación básica, clínica, epidemiológica y sociosanitaria destinados a centros de investigación públicos y privados, universidades, hospitales y otro tipo de organismos. En 2005, de los 101 proyectos solicitados a la DGPND se financiaron 21 por un montante total de un millón de euros, siendo los criterios que rigieron la distribución de las fuentes financieras la calidad de los proyectos, la investigación en redes, la colaboración científica y, en última instancia, la aplicabilidad de los proyectos de investigación².

El apoyo económico a la investigación de la DGPND u de otras entidades como el Fondo de Investigaciones Sanitarias (FIS) o los organismos equivalentes en las Comunidades Autónomas, se lleva a cabo mediante la convocatoria regular de ayudas a proyectos de investigación, si bien también se contemplan otras acciones como la subcontratación de servicios o el establecimiento de convenios de colaboración con organismos públicos como las Universidades³, todo ello con el objetivo de optimizar los recursos existentes, garantizando un abordaje y conocimiento adecuado de las adicciones.

Los aspectos generales que deben considerar los solicitantes para acceder a las convocatorias son: entidad convocante, duración temporal, asignación presupuestaria de que se dispone, recursos con los que se cuentan, directrices con las que se trabaja, ámbito geográfico de la convocatoria, áreas de estudio implicadas, objetivos generales y específicos planteados, y el currículum del equipo investigador que preferentemente debe abarcar profesionales de distintos centros y disciplinas, comunidades autónomas y países. Reviste especial importancia este último aspecto, dado que las personas encargadas de desarrollar un estudio son decisivas ya que de su grado de formación, de sus conocimientos profesionales, de su capacidad para comunicarse y trabajar en equipo, de su entusiasmo por el trabajo a realizar y de su experiencia, depende que se tengan mayores posibilidades de éxito para optar a las convocatorias.

En esta línea, el fomento de la colaboración interinstitucional ha sido considerado como uno de los aspectos prioritarios en la evaluación de la investigación, pues permite compartir recursos, completar insuficiencias, promover sinergias y alcanzar la masa crítica de conocimiento necesaria para obtener unos mejores resultados en la investigación⁴. Sin embargo, el fomento de la investigación no debe partir únicamente del esfuerzo de Administraciones Públicas sino que las empresas y los recursos financieros, humanos y materiales procedentes del sector privado deben desempeñar un papel activo en este proceso⁵.

Algunas de las limitaciones para la gestión de la investigación son la excesiva dispersión de fondos de financiación, la burocratización de los procedimientos, la discontinuidad en la financiación, las dificultades para el mantenimiento de redes estables, la atomización de la investigación, el bajo número de investigadores y su salario precario, unos sistemas de alerta y monitorización poco ágiles, la descoordinación de los grupos de investigadores o el poco interés de la industria farmacéutica^{6,7}.

A continuación, se presentan algunas de las principales convocatorias de investigación de organismos autonómicos, nacionales e internacionales de interés para los profesionales que trabajan en el área de las drogodependencias.

2. Ámbito autonómico.

En la tabla 1 se recogen las convocatorias de ayudas a proyectos de investigación de las diferentes Comunidades Autónomas en el año 2006, con los hipervínculos para el acceso al texto completo a través de Internet. Se trata fundamentalmente de convocatorias de investigación socio-sanitaria abierta a campos como la Biomedicina o las Ciencias de la Salud. Las Comunidades Autónomas de Aragón y Región de Murcia cuentan con convocatorias de ayudas a proyectos de investigación específicas en drogodependencias. Por regla general, los beneficiarios de las ayudas son grupos de investigación de Universidades, Hospitales públicos de la red Sanitaria, Organismos Públicos de Investigación, Fundaciones de Investigación y entidades públicas o privadas sin fines lucrativos. Asimismo, las convocatorias puede ir dirigidas a grupos emergentes definición que varía dependiendo del ente que convoca las ayudas ó dirigidas a grupos consolidados y competitivos.

Tabla 1 Convocatorias de investigación por Comunidades Autónomas.

Comunidad Autónoma	Convocatoria	URL
Andalucía	Proyectos de investigación en Ciencias de la Salud	http://www.andaluciajunta.es/portal/aj-bojaVerBoletin.html?bi=696082140883&c=resolucion+3+de+mayo+de+2006+de+la+secretaria+general+de+calidad+y+modernización
Aragón	Proyectos de investigación de carácter multidisciplinar	http://otri.unizar.es/doc/nac/regional/i+d/mutidisp/resolucion.pdf
Asturias	Proyectos de investigación básica	http://tematico.asturias.es/bopa/Bol/20051223/22627_01.htm
Canarias	Convocatoria de subvenciones para la realización de proyectos de investigación.	http://www.gobiernodecanarias.org/boc/2005/115/005.html
Cantabria	Fundación Pública Marqués de Valdecilla. Ayudas para el fomento de la formación e investigación biomédica y en ciencias de la salud para el año 2007.	http://boc.gobcantabria.es/boc/datos/MES%202006-09/OR%202006-09-21%20182/PDF/11458-11465.pdf
Castilla-La Mancha	Proyectos de investigación en salud	http://www.infodisclm.com/documentos/DOCM/2006/072106/ay_investsal_fiscam.pdf
Castilla- León	Proyectos de investigación en biomedicina, gestión sanitaria y atención socio sanitaria en el marco I+D+I	http://bocyl.jcyl.es/boletinpdf/1/1688/18169.PDF
Cataluña	Proyectos de investigación clínica y en servicios sanitarios	http://www4.gencat.es:83/basisbwdocstotales/sframes_recerca.htm . DOGC 03.05.2006 / Diario 4625 / pág 19690 /Departamento de Salud
Euskadi	Proyectos de investigación sanitaria	http://www.euskadi.net/cgi-bin_k54/ver_c?CMD=VERDO C&BASE=B03A&DOCN=000068217&CONF=/config/k54/bopv_c.cnf
Extremadura	Proyectos de investigación socio sanitaria	http://comeca.org/paginas/pdf/ayuda_economica.pdf
Galicia	Programas de biotecnología y tecnología farmacéutica de Ciencias de la Salud	http://www.sxid.org/2006/convocatoriasyresoluciones/r-btf_equipos.pdf
Illes Balears	Proyectos de R+D+I	http://www.caib.es/govern/sac/visor_proc.do?lang=ca&codi=92209&coduo=272

Illes Balears	Ayudas personal técnico ayuda a la investigación	http://www.caib.es/govern/sac/visor_proc.do?lang=ca&codi=92209&coduo=272
La Rioja	Proyectos de investigación I+D+I	http://www2.larioja.org/pls/dad_user/G04.ampliarTexto?p_url=G04.texto_integro p_cdi_accn=98-171749\$p_texto=\$anterior=R
Madrid	Programas de I+D en Biociencias	http://www.madrid.org/cs/Satellite?c=CM_Seccion_BOCM&control=html&idPagina=1132045248661&pagename=ComunidadMadrid%2FEstructura&idBoletin=1132045248280&pid=1109265811699&language=es&cid=1132045248338&alias=4773
Murcia	Proyectos de investigación en biotecnología	http://www.carm.es/neweb2/servlet/integra.servlets.ControlPublico?IDCONTENIDO=3857&IDTIPO=11&RASTRO=c802\$m3984,3985
Navarra	Ayudas para la realización de proyectos de investigación en materia de acción social	http://www.cfnavarra.es/bon/074/F0704449.htm
	Ayudas destinadas a la organización de reuniones científicas relativas a temas de salud	http://www.cfnavarra.es/bon/065/F0608025.htm
Valencia	Proyectos de investigación a programas de salud	https://www.docv.gva.es/portal/portal/2006/03/10/pdf/2006_2775.pdf

Nota: Esta recopilación de convocatorias de proyectos es meramente informativa y no recopila todas las existentes en cada una de las Comunidades Autónomas.

3. Ámbito nacional.

Dirigidas a entidades públicas o privadas sin fines de lucro.

A nivel nacional existen diversas convocatorias a las que pueden presentarse grupos que investigan en drogodependencias. Las entidades que las convocan son principalmente el Ministerio de Educación y Ciencia y el Ministerio de Sanidad y Consumo (tabla 2). Desde el Ministerio de Sanidad y Consumo se convocan ayudas económicas anuales para el desarrollo de proyectos de investigación sobre drogodependencias a realizar por entidades públicas o privadas sin fines de lucro, en régimen de concurrencia competitiva y en el marco del Programa Nacional de Biomedicina, de acuerdo con lo establecido en los Planes Nacionales de I + D + I y en el Plan de Acción sobre Drogas 2005-2008.

Se consideran como líneas prioritarias, los proyectos de investigación básica, clínica o de salud pública sobre drogodependencias que se refieran a las siguientes líneas temáticas:

1. Investigaciones sobre comorbilidad psiquiátrica y determinantes neuropsicológicos en pacientes drogodependientes, fundamentalmente cocainómanos.
2. Investigaciones sobre determinantes que se relacionen con los cambios de tendencias en el consumo de drogas, con especial interés en la cocaína.
3. Meta análisis de los estudios sobre efectos de las diferentes drogas, con especial referencia a la cocaína.
4. Proyectos de investigación social que consideren el consumo de drogas en jóvenes y adolescentes, con especial referencia a factores propiciadores como estrategias de promoción, publicidad y marketing de alcohol.

5. Investigaciones sobre evaluación de programas e intervenciones sobre drogas en el campo de la prevención, de la reducción de daños, del tratamiento y de la reinserción.
6. Investigaciones metodológicas dirigidas a la mejora de los instrumentos para la medición del consumo de alcohol y otras drogas psicoactivas, así como patrones de consumo y conductas de riesgo.

Tabla 2. Convocatorias de investigación de ámbito nacional.

Entidad	Convocatoria	URL
Ministerio de Educación y Ciencia	Becas, ayudas y premios	http://www.mec.es/ciencia/becas/
Ministerio de Sanidad y Consumo	Proyectos de Investigación. Plan Nacional sobre Drogas.	http://www.pnsd.msc.es/Categoria4/ongs/proyecInvestig.htm
Instituto de Salud Carlos III	Convocatorias del Fondo de Investigación Sanitaria	http://www.isciii.es/jsps/organizacion/evaluacion_fomento/convocatorias/Fondo_convocatorias_plantillable.jsp
	Convocatoria de Redes Temáticas y Centros de Investigación Cooperativa	http://www.isciii.es/htdocs/redes/ayudas_subvenciones_redes.jsp

Dirigidas a ONG.

Desde el Ministerio de Sanidad y Consumo se convocan ayudas económicas a entidades privadas sin fines de lucro, de ámbito estatal, para el desarrollo de programas de alcance supracomunitario en el campo de las drogodependencias, en régimen de concurrencia competitiva y según los principios de publicidad, transparencia, objetividad, igualdad y no discriminación, eficacia y eficiencia en la asignación y utilización de recursos públicos. Se entiende por programas de alcance supracomunitario aquellos programas que, para lograr sus objetivos, deban desarrollarse en más de una Comunidad Autónoma. Se subvencionan estudios e investigaciones dirigidas de manera prioritaria a colectivos específicos de drogodependientes o de poblaciones de riesgo, tales como drogodependientes con problemas judiciales o en instituciones penitenciarias, inserción sociolaboral de drogodependientes, menores en riesgo, el ámbito laboral en drogodependencias y nuevas sustancias y patrones de consumo.

Dirigido a entidades locales.

El Ministerio de Sanidad y Consumo convoca ayudas a la investigación con cargo al Fondo de Bienes decomisados por tráfico de drogas y otros delitos relacionados con el mismo, en aplicación de la Ley 17/2003 con la finalidad de desarrollar actividades con menores y jóvenes. Se pueden solicitar para financiar programas de promoción de alternativas de ocupación del ocio, fundamentalmente en fines de semana o periodos vacacionales que ofrezcan oportunidades para participar en actividades lúdicas, deportivas, culturales y sociales, y que se dirijan a evitar, reducir o sustituir la implicación de los jóvenes en actividades relacionadas con el consumo de drogas. Estos programas, deben incluir actividades saludables y, por lo tanto, libres de drogas, que han de ser adecuadas al desarrollo evolutivo, intereses y expectativas de los destinatarios y concebidas dentro de las políticas globales de prevención del municipio.

Los programas deben responder a los siguientes requisitos mínimos:

- a) Estar dirigidas prioritariamente a menores de edad y jóvenes de hasta 30 años de edad, favoreciendo actitudes de igualdad de género.
- b) Desarrollarse a lo largo de tres meses consecutivos o, en el caso de períodos vacacionales, durante 20 días seguidos, con una duración mínima de 108 horas de actividad en el primer caso o 60 horas en el segundo.
- c) Adecuación horaria de las actividades a las características de los destinatarios.
- d) Inclusión en planes o programas más amplios de prevención de las drogodependencias en colaboración con los responsables de la política de drogas del municipio solicitante.
- e) Contemplar la planificación de un procedimiento de evaluación de resultados como uno de sus objetivos centrales.
- f) Se garantizará la utilización de espacios comunitarios de tipo deportivo, cultural o lúdico, como polideportivos, centros culturales y juveniles, etc.
- g) Se contemplará los procedimientos para garantizar la seguridad de los usuarios durante el desarrollo de las actividades.
- h) Se garantizarán la no disponibilidad ni la promoción de alcohol u otras drogas.
- i) La Corporación Local deberá cofinanciar el programa con, al menos, el 30% del coste final del mismo. No se consideran costes del programa los gastos de personal propio municipal, funcionario o laboral, ni los de mantenimiento habitual de los locales utilizados.

4. Ámbito internacional.

Distintos organismos europeos e internacionales también convocan ayudas a proyectos de investigación específicos en drogodependencias. Por mediación del Ministerio de Sanidad y Consumo se establece el programa Eurosalud, en el marco de la iniciativa Euroingenio 2010 y dentro del Plan Nacional de Investigación Científica, Desarrollo e Innovación Tecnológica (I+D+i). Esta iniciativa forma parte del Séptimo Programa Marco de Investigación, Desarrollo Tecnológico e Innovación de la Unión Europea (7PM), principal instrumento legal y económico para financiar la investigación comunitaria. Se sufragan proyectos de investigación en cooperación transnacional, seleccionados en convocatorias competitivas, con el criterio fundamental de la excelencia científica, y donde no existen cuotas preestablecidas para cada país. Esta iniciativa contempla, entre otros, el programa EUROSALUD que pretende incentivar la participación en el 7PM de la Unión Europea (http://cordis.europa.eu/fp7/home_es.html) de los investigadores que estén prestando servicios asistenciales en el Sistema Nacional de Salud. Asimismo, existen diversas convocatorias a nivel autonómico que apoyan a grupos de investigación para la presentación de proyectos europeos.

A nivel internacional destaca de manera especial el National Institute on Drug Abuse (NIDA) estadounidense, que apoya la mayor parte de las investigaciones mundiales sobre los aspectos de las toxicomanías relacionados con la salud, siendo destacables las numerosas colaboraciones que se establecen con científicos y profesionales de otros países. En el International Program Collaboration Opportunities and Research Partnerships (CORP) se detalla el proceso a seguir para acceder a este tipo de subvenciones internacionales (<http://international.drugabuse.gov/collaboration.html>).

Otros organismos internacionales que trabajan en el área de las drogodependencias y realizan convocatorias de investigación de naturaleza, frecuencia y colaboración interestatal científica variable se pueden consultar en los siguientes enlaces:

- National Institute on Drug Abuse. www.drugabuse.gov
- WHO Substance Abuse. www.who.int/substance_abuse
- European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. www.emcdda.org
- Grupo Pompidou. www.coe.int/T/E/Social_cohesion/Pompidou_Group
- Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito. www.unodc.org
- Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) Organización de los Estados Americanos. www.cicad.oas.org/

5. Referencias.

1. Moya García C. La investigación en drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 73-4.
2. Oñorbe de la Torre J. La investigación en drogodependencias dentro del Plan Nacional sobre Drogas. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 126.
3. González Alcaide G, Valderrama Zurián JC, Aleixandre Benavent R, Alonso Arroyo A, De Granda Orive JI, Villanueva Serrano S. Redes de coautoría y colaboración de las instituciones españolas en la producción científica sobre drogodependencias en biomedicina 1999-2004. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 78-114.
4. Sociedad Española de Toxicomanías. Documento de consenso de la Sociedad Española de Toxicomanías sobre la importancia de la investigación en drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 133-134.
5. Camí Morell J. Evolución de la investigación sobre drogas en España: pasado, presente y futuro. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 120.
6. Colom i Farran, J. La gestión de la investigación desde las Comunidades Autónomas. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 128-129.
7. Tomás Dols, S. La gestión de la investigación desde las Comunidades Autónomas. *Trastornos Adictivos* 2006; 8 (2): 130.