

Avelino Senra Varela

UNIVERSIDAD DE CÁDIZ

María Senra Varela

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE
EDUCACIÓN A DISTANCIA**

LA TESIS DOCTORAL DE MEDICINA

SEGUNDA EDICIÓN



Madrid - Buenos Aires - México - Bogotá

© Avelino Senra Varela, María Senra Varela, 2008

Reservados los derechos.

No está permitida la reproducción total o parcial de este libro, ni su tratamiento informático, ni la transmisión de ninguna forma o por cualquier medio, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia, por registro u otros métodos, sin el permiso previo y por escrito de los titulares del Copyright.

Ediciones Díaz de Santos

www.diazdesantos.es/ediciones (España)
www.diazdesantos.com.ar (Argentina)

ISBN: 978-84-7978-882-7
Depósito legal: M. 38.070-2008

Fotocomposición: Estefanía Grimoldi
Diseño de Cubierta: Ángel Calvete
Impresión: Fernández Ciudad
Encuadernación: Rústica-Hilo

Índice

PRESENTACIÓN	IX
1. El conocimiento y el método científico	1
2. El método científico	9
3. La investigación clínica.....	17
4. La tesis doctoral. Búsqueda bibliográfica	37
5. El proyecto de investigación	51
6. Diseño de investigaciones clínicas específicas.....	65
7. Investigación epidemiológica.....	69
8. Diseño y evaluación de un test diagnóstico, pronóstico o de un factor de riesgo.....	101
9. Diseño y evaluación de la investigación de un fármaco ..	115
10. Realización del trabajo de investigación.....	135
11. Evaluación estadística de los resultados.....	155
12. Redacción de la tesis doctoral	167
13. Edición y presentación de la tesis	185

14. Publicación de los Trabajos Derivados de la Tesis.....	197
BIBLIOGRAFÍA GENERAL DE METODOLOGÍA	209
ANEXO I:	
Sistema Internacional de Unidades (SI).....	217
ANEXO II:	
Clasificación de las Ciencias Biomédicas (según la UNESCO)	221
ANEXO III:	
Real Decreto 56/2005	233

Presentación

Es una satisfacción presentar esta segunda edición de un libro que recibió en la primera una gran aceptación nacional, al menos se difundieron muchos ejemplares, especialmente en algunas comunidades y nos consta que se leyó y fue útil a muchos doctores en medicina, en ciencias psicosociales, etc. Le llamamos tesis de medicina por cuanto la mayor parte de los ejemplos son extraídos de la medicina.

Este libro es el fruto de la experiencia de dirigir 40 tesis doctorales y de leer y juzgar a más de un centenar, como miembro de comisiones de evaluación en distintas universidades españolas. Todas las tesis en que participé como director y las otras enseñaron algo nuevo y enriquecieron nuestra experiencia.

Una de las obligaciones del Profesor Universitario es la disponibilidad para dirigir tesis doctorales, trabajo que ni es remunerado ni muy reconocido; pero esa situación no exime al Profesor de la responsabilidad de formarse para cumplir con esa obligación. Cuando inicié mi carrera de dirección de tesis realicé una etapa de autoformación en metodología de la investigación que se plasmó en un manual de instrucciones para uso de los candidatos y que fue el precursor de este libro. Actualmente se dispone de unos excelentes paquetes estadísticos que resuelven todos los problemas; pero los comienzos fueron con un lapicero y un papel para hacer los cálculos estadísticos, muy pronto se pudieron utilizar las calculadoras

electrónicas y más tarde los ordenadores personales. La formación en estadística era una necesidad; ya que había personas que se llamaban especialistas en estadística; pero los problemas estadísticos tenía que resolverlos el director de la tesis.

Cuando se toma la iniciativa de realizar una tesis doctoral, el candidato a doctorando se ve sumido en una serie de dudas y se hace muchas preguntas que no puede responder por sí mismo. Este libro tiene la respuesta a todas esas preguntas: a) ¿A quien escoger como director de la tesis? b) ¿Elección del tema? c) ¿Dónde realizarla? d) ¿Por donde comenzar el trabajo?.

Actualmente las dificultades burocráticas crecientes para trabajar con enfermos hospitalarios están desviando el interés hacia los estudios epidemiológicos de poblaciones y hacia los estudios experimentales con animales de laboratorio y hacia cultivos celulares. Pero el camino y la metodología de elaboración de la tesis es el mismo que en las investigaciones de tipo clínico.

Hay monografías puntuales importantes sobre cada uno de los aspectos de la tesis; pero no hay buenos libros que cubran todos los aspectos de la tesis. El libro de Humberto Eco, sobre la Tesis Doctoral, es un libro escrito para dar consejos de una tesis de letras, literatura, lengua o historia, pero perfectamente inservible para realizar una tesis de medicina o de ciencias naturales y psicosociales. Hay un libro francés de Jean-Claude Rouveyran, *mémoires et thèses. L'Art et les méthodes*, que estudia sólo Preparación Redacción y Presentación. Es un libro muy bueno; pero que solamente estudia los tres aspectos señalados, resulta incompleto. .

Por favor, lean nuestro libro con atención, úsenlo como carta de navegación, luego escojan un buen director y a partir de ahí todo será más fácil para alcanzar un final feliz y un grado de Doctor.

AVELINO SENRA VARELA y MARÍA SENRA VARELA

horte fácilmente con poco coste; si falla un estudio previo con casos y controles o si se deben hacer determinadas medidas antes de que ocurra el fenómeno cuya causa se estudia.

Diseño y ejecución de un estudio de cohortes

Es necesario decidir si se va a realizar un planteamiento prospectivo o retrospectivo. El estudio retrospectivo generalmente se hace sobre una serie de casos anidados en el archivo de un hospital, llamándolos a revisiones sucesivas. El prospectivo es mucho más costoso, salvo en los casos en que el seguimiento puede ser corto.

Breslow y Day (1987) realizaron un organigrama de diseño y ejecución de un estudio de cohortes que reproducimos aquí:

- a) ¿Quiénes deben ser incluidos en la cohorte?
- b) ¿Qué fechas serán tenidas en cuenta para cada individuo como la fecha de su entrada en el estudio y su fecha de salida del estudio?
- c) ¿Qué mecanismos de seguimiento o sistemas se usarán y hasta qué punto las exigencias de confidencialidad afectan la realización de todos los estudios de seguimiento?
- d) ¿Qué puntos finales se usarán para valorar la ocurrencia de enfermedad y cómo se codificarán las distintas categorías de enfermedad?
- e) ¿Qué información se obtendrá en la exposición y con qué frecuencia durante el seguimiento puede y será valorado?
- f) ¿Qué información es disponible en otras exposiciones, las cuales son de interés intrínseco o de importancia como potenciales factores de confusión?
- g) ¿Qué comparaciones se hacen para valorar el efecto de la exposición?
- h) ¿Qué poder tendrá el estudio para detectar los niveles de exceso de riesgo que podrían esperarse realísticamente?

- i) ¿Puede una metodología de investigación de casos y controles ser introducida dentro de cualquier componente del estudio, para mejorar la factibilidad o reducir costes, sin reducir el contenido de información?

Se adquiere la condición de miembro **(a y b)** de la cohorte el día que se le abre una ficha como tal y desde ese momento comienza a contarse el riesgo investigado y deja de ser un elemento de la cohorte el día que el interesado solicita ser dado de baja o cuando se le comunica el final del estudio y, en todo caso, la última fecha en la cual su estatus vital es conocido. La fecha de entrada no tiene que coincidir necesariamente con el inicio de la exposición al riesgo. Por ejemplo, los individuos expuestos a la explosión atómica en Japón fueron censados a partir de los cinco años de la exposición y se siguen incluso en el momento actual para ver la incidencia de las típicas complicaciones tardías: leucemia, tumores diversos, aplasia medular, etc.

El seguimiento **(c)** fiel de todos los individuos de la cohorte es una parte esencial de este estudio. Para Breslow el éxito con el cual se logra el seguimiento es una medida objetiva de la calidad del estudio. Si se pierde una parte importante de la cohorte no se pueden sacar conclusiones finales. Se pueden usar todos los datos de mortalidad y emigración para tener información de la población de la cohorte, puede ser de utilidad un buen registro de cáncer, si existe y los certificados de defunción u otra información médica suplementaria.

Dado que estos estudios son muy prolongados en el tiempo, hay que hacer una codificación **(d)** lo más estable posible de todos los eventos que pueden suceder en la cohorte. La CIE de la OMS, actualmente está en vigor la X; pero cambia con cierta frecuencia y con cambios demasiado bruscos.

Hay que establecer por medios analíticos los niveles de exposición de cada miembro de la cohorte **(e)**, para así poder determinar los niveles de toxicidad y su relación con el efecto carcinógeno o de otra naturaleza.

La información sobre otras exposiciones **(f)** puede ser importante para obtener datos de variables de confusión. No se puede obtener información de este tipo en cohortes históricas; pero sí en las cohortes prospectivas o proyectadas al futuro.

En determinadas investigaciones puede hacerse necesario crear grupos de comparación **(g)** y el ejemplo típico es el efecto carcinógeno del tabaco asociado con el asbesto, en el cual es necesario tener un grupo de exposición al asbesto en no fumadores y otro en fumadores expuestos al asbesto para valorar el efecto sumatorio de ambos carcinógenos.

Es necesario prever los resultados que se van a obtener con un estudio de cohortes para evitar investigaciones cuyos resultados previsibles no justifican su realización **(h)**.

La posibilidad de realizar un estudio de casos y controles dentro de un estudio de cohortes es de utilidad para abreviar los resultados finales **(i)**.

Interpretación de los resultados. El objetivo inicial de un estudio epidemiológico es determinar, dentro de lo posible, que riesgo representa una exposición a un factor patógeno, por ejemplo, carcinógeno.

Hay tres aspectos importantes: a) relación entre la dosis del tóxico y la respuesta del individuo; b) relación entre el tiempo de exposición y el inicio del efecto tóxico; c) problemas en la interpretación de los estudios de cohortes: elección de grupos de comparación, pérdidas de casos para seguimiento, sesgos debidos a errores de medida, falta de información sobre factores de confusión, comparaciones múltiples, identificación de factores externos de enfermedad, y conclusiones que se pueden obtener de resultados negativos.

Comentarios. La selección de los sujetos a incluir en la cohorte debe seguir el criterio de incluir individuos apropiados para dar respuesta a la pregunta de investigación; por ejemplo, no sería adecuado seleccionar a jóvenes de 20 años para estudiar la inci-

dencia de cáncer de pulmón, por cuanto su incidencia comienza a ser importante a partir de los 40 años de edad, o a mujeres con histerectomía para estudiar la incidencia del cáncer de cérvix.

Para minimizar el tamaño, la duración del estudio y el coste del estudio de una cohorte, es importante seleccionar muestras con una alta incidencia de la enfermedad que se intenta estudiar. Por ejemplo, para estudiar el efecto carcinógeno del tabaco se deben emplear individuos de más de 45 años de edad.

El tamaño y estructura de la muestra dependen de si el estudio es descriptivo, en cuyo caso la muestra, para estimar la incidencia o la historia natural de la enfermedad, debe imitar o parecerse totalmente a la población objetivo; si el estudio es analítico, para estudiar relaciones causales hay que seleccionar una muestra con suficiente número de individuos con la variable predictora y la probabilidad de que aparezcan suficientes casos de la enfermedad en un tiempo corto.

En una cohorte ideal debe haber una muestra probabilística de la población objetivo, para la cual la pregunta de investigación es importante. La calidad de los resultados del estudio dependerá de la calidad de la medida de la variable predictora principal y de las variables perturbadoras potenciales, así como de la medida de la presencia de la variable dependiente o enfermedad en estudio.

Dependiendo de la variable predictora que se estudie, es necesario organizar las medidas periódicas de la misma en todos los individuos; por ejemplo, si la variable es la obesidad, ésta puede cambiar si el individuo se somete a una dieta de adelgazamiento.

En los estudios de cohortes en los cuales se intenta identificar la incidencia de una enfermedad letal, poco frecuente, es necesario realizar un seguimiento completo de todos los individuos incluidos en el estudio, pues la pérdida de unos pocos casos puede ser debida a mortalidad por dicha enfermedad, y su exclusión modificaría los resultados de un modo serio.

Se deben excluir del estudio los individuos que tengan proyectado cambiar de residencia a otra ciudad o que sean de seguimiento muy difícil. En todos los casos incluidos hay que disponer de la dirección y teléfono de familiares o amigos para localizarlos en caso de cambio de domicilio o fallecimiento.

Los controles que deben ser periódicos, se harán de un modo ciego sin saber si el individuo tiene o no el factor de riesgo, y se debe poner el mismo entusiasmo en la identificación de la enfermedad, con independencia de la presencia de los factores de riesgo.

EVALUACIÓN DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Su objetivo es conocer la incidencia, prevalencia, riesgo y mortalidad de las enfermedades. Los estudios de riesgo relativo, atribuible y añadido, con sus errores estándar son muy simples y lo mismo sucede con las tasas corregidas de incidencia y mortalidad, con sus errores estándar. Toda asociación con múltiples variables predictoras puede evaluarse con el análisis de varianza (ANOVA) y con técnicas de ajuste de variables.

Indicadores de morbilidad

La OMS define como morbilidad «toda desviación subjetiva u objetiva de un estado de bienestar fisiológico», y como enfermedad a «un estado que teórica o prácticamente impide al individuo desempeñar sus funciones sociales, profesionales o de otro tipo». La morbilidad puede medirse en términos de personas enfermas o de episodios de enfermedad, y en ambos casos hay que medir la duración del proceso y sus consecuencias.

a) *Incidencia y prevalencia:* los estudios de incidencia sólo se pueden realizar a partir de investigaciones con la táctica de cohortes

o con registros de enfermedades. A veces se emplea la denominada incidencia «administrativa» de nuevos casos vistos en todos los centros oficiales durante un año; pero tiene el inconveniente de incluir casos recientes y casos avanzados. La incidencia de una enfermedad es la cantidad de nuevos casos de la misma que aparecen en una unidad de tiempo, generalmente un año natural, y en una cantidad determinada de población; referida esta última con fines comparativos como una tasa por 100, por 1.000 o por 100.000 habitantes. También se emplea el término incidencia para referirse a la frecuencia de complicaciones clínicas de una enfermedad o para referirse a la frecuencia de recidivas de una enfermedad en remisión clínica, por número total de casos y durante un periodo de tiempo. Se calcula así:

$$\text{Tasa de incidencia} = \text{N. casos} \times 100.000 / \text{Población}$$

En España el único modo de conocer la incidencia de nuevos casos de cáncer es por extrapolación de los datos del Registro de Cáncer de Navarra, a partir de la relación incidencia/mortalidad observada en dicha comunidad y de la mortalidad en cada comunidad. Con este procedimiento se puede calcular de un modo aproximado la incidencia general de nuevos casos de cáncer y también de tumores específicos, multiplicando dicho índice por la mortalidad. La prevalencia de una enfermedad es el número total de casos de la misma existentes en un momento determinado en una población concreta; por ejemplo, podemos decir que la prevalencia actual del cáncer en España es de 350.000 personas. La prevalencia puede referirse a un momento determinado, en cuyo caso se denomina «prevalencia momentánea», obtenida por encuesta muestral en un mismo día del año. La prevalencia también puede referirse al número total de casos de una enfermedad durante un periodo específico de tiempo (por ejemplo un año natural), tanto que los casos hayan comenzado antes como durante ese periodo de tiempo, y en ese caso se le denomina «prevalencia de periodo». En ambas situaciones anteriores las tasas de prevalencia se calculan así:

Tasas de Prevalencia = $N. \text{ de casos} \times 100.000 / \text{Población}$

En general, en las enfermedades agudas, por su corta duración, las tasas de incidencia y prevalencia de periodo son muy próximas, y en las enfermedades crónicas, por su larga duración, las tasas de prevalencia son más altas que las tasas de incidencia.

- b) Tasas de recidiva y letalidad:** las tasas de recidiva o tasa de ataque secundario se expresan en porcentaje de casos que presentan una recidiva. La tasa de letalidad expresa el peligro para la vida de un individuo que padece una enfermedad y se calcula dividiendo por el número de enfermos el número de casos fallecidos multiplicado por cien.
- c) Otros índices:** como complemento de estas tasas se emplean el riesgo atribuible y el riesgo relativo, que trataremos más adelante. También se emplean la razón de morbilidad y la razón de mortalidad, que es el resultado de dividir los casos observados por los esperados en un grupo con unas características concretas, previa la corrección para la edad.

Indicadores de mortalidad

La muerte, defunción o fallecimiento, según las Naciones Unidas (1954), «es la cesación de las funciones vitales con posterioridad al nacimiento sin posibilidad de resucitar», por lo que esa definición no incluye las defunciones fetales (nacidos muertos). La mortalidad es uno de los parámetros más fiables por la imposibilidad de ocultar los datos de mortalidad; pero las tasas son mucho menos fiables por la dificultad de obtener unos datos censales de la población realmente fiables, debido a permanentes migraciones interiores. Se basan en los certificados de defunción en los cuales se incluye la causa básica de defunción, la cual se define como la enfermedad o lesión que inició la cadena de acontecimientos patológicos que condujeron

directamente a la muerte o las circunstancias del accidente o violencia que produjo la lesión fatal (OMS, 1968).

a) Población epidemiológica: la población que se emplea para calcular las tasas de mortalidad es la población al 1 de julio del año correspondiente, y lógicamente no se dispone de la misma de un modo directo, sino que se debe calcular a partir de las poblaciones censales del comienzo y final del decenio, es decir, es una cifra teórica, según las siguientes fórmulas de la OMS:

- *Años intercensales*

Método aritmético:

$$P_t = P_1 (1 + at), \text{ y}$$

$$a = (P_2 - P_1)/P_1 T$$

Método geométrico:

$$P_t = P_1 (F_2/P_1)^{t/T}.$$

P_1 = Población al inicio del intervalo (por ejemplo, 1970).

P_2 = Población al final del intervalo (por ejemplo, 1980).

T = Duración del intervalo (por ejemplo, 10 años).

t = tiempo específico del intervalo (por ejemplo, 1973 sería 2,5).

- *Años postcensales*

Método aritmético:

$$P_t = P_2(1 + a(t - T))$$

Método geométrico:

$$P_t = P_2(1 + r)^{(t - T)} \text{ y } r = ((P_2/P_1)^{11/1} - 1)$$

b) Tasa Bruta Global: es la mortalidad por todas las causas y se expresa por 1.000 habitantes, así:

$$\text{Tasa Bruta Global} = \text{Fallecidos} \times 1.000 / \text{Población}$$

De un modo similar se calcula la mortalidad infantil y la mortalidad materna, empleando como denominador en ambos casos el número de nacidos vivos en el año. Las tasas brutas de mortalidad debidas a una causa especial, por ejemplo, el cáncer, se calculan para 100.000 habitantes.

c) Tasas edad-específicas: las tasas edad-específicas se calculan para intervalos de población de cinco en cinco años de edad, por ejemplo, de 30 a 34 años de edad, teniendo en cuenta la mortalidad ocurrida en ese grupo de edad y en el año en estudio. Pero, teniendo en cuenta las variaciones normales al azar de las pequeñas cifras obtenidas, se suele hacer la media de un quinquenio para que los resultados sean más fiables. Este tipo de tasas se calculan tanto para la mortalidad global ($\times 1.000$), como para la mortalidad específica de una causa ($\times 100.000$).

d) Tasas corregidas para la edad y el sexo: con fines comparativos de la mortalidad a lo largo del tiempo, en un mismo país o entre distintos países, se emplean las denominadas tasas corregidas o ajustadas, y también se denominan tasas estandarizadas, por ser calculadas por referencia de una población estándar. La estructura de la población cambia a lo largo del tiempo en un mismo país, se hace más vieja, y además es diferente de unos países a otros y, si tenemos en cuenta que la mortalidad por ciertas enfermedades como el cáncer tienen una mortalidad que depende de la edad, es necesario tener presente este factor para no atribuir, por un aumento de las tasas brutas, un incremento de la mortalidad a un simple aumento de la población en riesgo. El procedimiento de cálculo es algo laborioso, pero actualmente se simplifica con el uso de los ordenadores y consiste en los siguientes pasos:

- Primero: se calculan las tasas edad-específicas de cada grupo de edad.
- Segundo: se calcula a partir de las tasas edad-específicas la mortalidad que habría en cada grupo de edad de la población estándar.

- Tercero: se calcula la mortalidad total que habría en la población estándar.
- Cuarto: se calcula la tasa de mortalidad por 100.000 habitantes en la población estándar total, y ese valor es la tasa corregida final.

Tabla 7.2. Poblaciones estándar europea y mundial del IARC.

Edades	Población europea	Población mundial
0	1.600	2.400
1-4	6.400	9.600
5-9	7.000	10.000
10-14	7.000	9.000
15-19	7.000	9.000
20-24	7.000	8.000
25-29	7.000	8.000
30-34	7.000	6.000
35-39	7.000	6.000
40-44	7.000	6.000
45-49	7.000	6.000
50-54	7.000	5.000
55-59	6.000	4.000
60-64	5.000	4.000
65-69	4.000	3.000
70-74	3.000	2.000
75 y más	4.000	2.000
Total	100.000	100.000

La población estándar puede ser la de un año intermedio del grupo de años investigados; pero todas las publicaciones internacionales incluyen como población estándar al patrón mundial o al patrón europeo de la I.A.R.C. de Lyon (Francia), los cuales tienen la ventaja de su homologación internacional y la facilidad de usar cifras enteras que sumadas dan 100.000, con lo que se simplifican los cálculos (Tabla 7.2).

e) *Tasas truncadas:* es un modelo matemático muy útil que consiste en calcular las tasas corregidas de mortalidad de la población comprendida entre 35 y 64 años de edad, empleando el mismo procedimiento que en el caso anterior. Tiene la ventaja de que se puede comparar la evolución a lo largo del tiempo de las tasas corregidas y las tasas truncadas para ver si se correlacionan o si las diferencias entre las mismas son significativas. Se asume que los grupos sociales de 34 a 65 años son los que reciben la mejor asistencia médica, y cuando no hay diferencias significativas entre ambas tasas, al comienzo y al final del estudio, el aumento de la mortalidad no se debería a un mejor diagnóstico.

El riesgo de enfermedad

Hay tres índices que permiten medir o estimar la probabilidad de:

- que ocurra una enfermedad-riesgo de enfermedad,
- que se produzca su curación,
- que se produzca la invalidez como secuela de la enfermedad,
- la muerte como consecuencia de una enfermedad, entre aquellos individuos que han estado expuestos y los que no han estado expuestos a un factor de riesgo: riesgo absoluto, riesgo relativo y riesgo atribuible.

a) El riesgo absoluto es sinónimo de incidencia de la enfermedad en la población.

das referencias bibliográficas: sólo las estrictamente necesarias. En ningún caso se pueden incluir resultados o conclusiones obtenidos en el trabajo.

La introducción de una tesis es como el vestíbulo de una casa, da una idea de lo que nos vamos a encontrar en el interior del edificio, o en este caso en el libro o memoria de la tesis.

Lamentablemente algunos directores, con ideas heterodoxas, suprimen este apartado y entran directamente en la revisión crítica del problema. Es como si en una casa se entrase directamente al salón sin un vestíbulo, aunque sea modesto.

Aquí podemos citar al griego Eurípides: «Lo que mal empieza, mal acaba». Una buena y breve introducción es un espejo del contenido de la tesis.

D) Revisión crítica del problema

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

El resultado final de este apartado nos debe llevar a formular unas hipótesis de trabajo que nos sirvan para formular correctamente los objetivos, así como a establecer el marco teórico del estudio. Los subapartados en los que debe dividirse la revisión crítica son la consecuencia de las sugerencias del Director de la Tesis, la inspiración en monografías previas sobre temas iguales o similares, y el conjunto de la bibliografía existente sobre el problema a estudiar. En todo caso, los subapartados se pueden ampliar si surge abundante bibliografía sobre un aspecto nuevo.

La bibliografía se debe numerar en una lista que incluya el título del trabajo, el autor principal, año y revista, todo en forma abreviada. Este número será el que se use provisionalmente para

identificar la cita bibliográfica en el texto. Y posteriormente, cuando se realice la numeración definitiva, se debe hacer sobre esta misma lista asignándole el número definitivo con un rotulador de color visible.

Una vez decidido, aunque sea de un modo provisional, en el índice de los títulos de los subapartados se distribuye la bibliografía numerada —colocando los números de cada referencia en los subapartados en los cuales pueda sernos útil, incluso en varios— y se hace su lectura en el momento de realizar la redacción de ese subapartado. Si al leer un artículo nos parece útil en un apartado en el cual no estaba registrado, se puede incluir, con la condición de mantener el número sin cambios. Cada referencia bibliográfica tiene un número definitivo que corresponde al orden de su aparición en el texto. No se puede repetir una misma referencia bibliográfica con un número diferente.

Los artículos deben citarse en el texto con el número que le hayamos asignado provisionalmente, para así facilitar la asignación del número definitivo. Todos los artículos recogidos deben tener cabida en algún subapartado de la revisión crítica y, de no ser así, si abordan un problema importante, se debe crear un nuevo subapartado.

Finalmente, los autores se deben de numerar por orden de aparición en el texto, colocando en nuestra lista primitiva el nuevo número al lado del antiguo, para poder repetirlo cada vez que aparezca el número antiguo, ya que ninguna referencia se puede repetir, sin olvidar que la numeración por orden de aparición en el texto se inicia en el apartado de Introducción.

Puede parecer enojoso el procedimiento, pero es el más práctico para realizar la redacción del trabajo sin sobresaltos ni dudas. La redacción de este apartado es muy conveniente realizarla en un ordenador, con un procesador de textos, para poder hacer modificaciones en el estilo y poder insertar subapartados nuevos. Es muy importante seguir un orden en la numeración de los subapartados, que puede ser el siguiente:

I.

A.....

1.

a.

1'.

a'.

2'.

b.

2.

B....

II.

A....

Este sinaléptico es el utilizado por G. Marañón en su libro de *Diagnóstico etiológico*. Es de origen francés y es ampliamente aceptado. En este apartado los autores importantes se pueden citar por su nombre y el año, seguidos del texto de la cita, colocando al final de la misma el número de referencia (al principio, la numeración provisional y, luego, la definitiva).

Las citas bibliográficas pueden ser neutras, que no merecen comentario, o ser importantes y discutibles, que se deben discutir en su sentido y significado.

Las citas que sólo aportan datos se refieren los mismos con el comentario que merezcan y, si aportan opiniones, se deben señalar como tales y con los datos en que se apoyan y comentar si esas opiniones son lógicas o no.

En las referencias bibliográficas pueden hacer su aparición las hipótesis, y se deben reseñar como tales, indicando los fundamentos y las posibles consecuencias de las mismas.

E) Material y Métodos

En el apartado de material y métodos se debe realizar una repetición de lo dicho en el mismo apartado del proyecto, indicando si se ha hecho alguna modificación de las técnicas o matizando algunos aspectos.

Se debe recordar que el planteamiento metodológico tiene como finalidad describir el camino que hemos seguido para alcanzar los objetivos propuestos y es el camino que otro investigador debe seguir para repetir los resultados.

Todo el apartado de material y métodos debe expresarse en pretérito y con el lenguaje más preciso y objetivo. Los aspectos que debe tratar y los subapartados a incluir son los siguientes:

1. Planteamiento metodológico

En el planteamiento metodológico se deben analizar varios aspectos importantes:

- a) Tipo de estudio o diseño empleado para alcanzar los objetivos, que se refleja en las respuestas a las cuatro preguntas siguientes:
 - ¿Cuál es el grado de participación del investigador en el fenómeno clínico investigado? Observacional o intervencionista (experimental). Para concluir, si es un estudio observacional o un estudio experimental
 - ¿Cuántas veces se realiza la observación o medida del fenómeno clínico en el mismo individuo? Una sola vez (estudio transversal) o se repite varias veces la medida en la misma persona (seguimiento o estudio longitudinal). Es un estudio transversal o de casos y controles o longitudinal o estudio de cohortes.
 - ¿Cuál es la posición temporal del investigador respecto al fenómeno clínico estudiado? Estudio retrospectivo de un fenó-

meno que ya ha sucedido o estudio prospectivo de un fenómeno que aún va a suceder: estudio retrospectivo o prospectivo.

- ¿Es un estudio simplemente descriptivo o es un estudio comparativo?: Estudio observacional simple o comparativo de casos y controles.

b) *Hipótesis*: Se debe enunciar una hipótesis por cada objetivo en forma de hipótesis nula con su alternativa si hay diferencias significativas. Si el trabajo es observacional o descriptivo no es necesaria una hipótesis.

c) *Objetivos*: El objetivo es la pregunta de investigación. Debe enunciarse de un modo claro y conciso. Lo ideal es que sea un objetivo único y añadir una disección del mismo en objetivos secundarios. Se deben sintetizar los objetivos para no divagar.

2. Población a estudiar

Nos referimos en este apartado a la población como concepto estadístico, y se define con los criterios de inclusión y exclusión. Por ejemplo: HDL en la diabetes tipo II: hiperglucemia reciente, adultos, no insulín dependiente.

- a) *Criterios de inclusión*. Se deben detallar los criterios específicos de cada problema y de un modo especial todos los rasgos que intervienen en la definición del problema.
- b) *Criterios de exclusión*. Son el no cumplimiento de los criterios de inclusión, la imposibilidad de realizar el seguimiento o la falta de información básica de un caso.
- c) *Características*. Las características de la muestra no son imprescindibles, salvo para aclarar algún aspecto de interés.

3. Muestra, muestreo y marco del estudio

- a) *Tamaño de la muestra*: el tamaño de la muestra debe calcularse, aunque sea de un modo rudimentario, según los proce-

dimientos descritos en apartados anteriores. Un tamaño suficiente es la garantía de calidad de las conclusiones.

- b) *Características exigibles a la muestra*: características de la muestra seleccionada con indicación de edad o grupos de edad, sexo, estadio evolutivo de la enfermedad, signos pronósticos, síntomas salientes u otro rasgo que pueda caracterizar a la muestra.
- c) *Tipos de muestreo*: se incluyen en el planteamiento metodológico del problema para dejar bien claro que el sistema elegido nos va a dar una representación de la realidad lo más verosímil posible.
- d) *Marco del estudio*: el marco del estudio suele estar condicionado por la población accesible; pero es muy importante describirlo para juzgar la calidad de las conclusiones. Son marcos del estudio clínico: consultas externas, salas de hospitalización, Servicio de Urgencias, estudio poblacional: rural, urbano. El marco del estudio es uno de los factores más importantes en el condicionamiento de los resultados, y por lo tanto debe de describirse con sumo cuidado en este apartado.

4. Variables a medir

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

- a) *Tipos de variables y su significación*. Las variables que aparecen en la tesis deben de clasificarse según los criterios definidos en los apartados anteriores. El tratamiento estadístico depende de la clasificación de las variables: numéricas, categóricas, dicótomas, nominales.

5. *Técnicas de medida de las variables*

- a) *Instrumentos utilizados en las medidas y técnicas de manejo.* Los instrumentos empleados en la medida de las variables deben describirse someramente, indicando marca y modelo. Si es un instrumento infrecuente en el momento actual deben describirse los rasgos de su singularidad.
- b) *Técnicas o procedimientos de laboratorio empleados.* Hay que describir las técnicas de laboratorio empleadas en la medida de las variables numéricas. Las variables categóricas se pueden describir con facilidad y se debe de hacer.
- c) *Precisión a emplear en las medidas.* Por ejemplo, si se van a recoger los valores enteros sólo o también los valores decimales: Peso 67 kg o peso 67,2 kg.

6. *Evaluación estadística de los resultados*

En este apartado se indica el tipo de estadística que se va a emplear a lo largo de la tesis y qué paquete estadístico vamos a utilizar. Lógicamente hay que tomar la precaución de que los tests estadísticos elegidos se encuentren en ese paquete.

- a) *Tratamiento de la base de datos con todas las variables y análisis de los resultados.*
- b) *Tratamiento estadístico de los resultados:* los tests estadísticos se deben describir con suficiente detalle para que puedan ser verificados por otro autor, salvo si son muy comunes, que basta con indicar la referencia bibliográfica.
- c) *Niveles de significación estadística.* Señalar que sólo se aceptan como significativos los valores de $p < 0,05$, cualquier valor de $p > 0,05$ no es estadísticamente significativo. La estadística nos suministra probabilidades y concretamente nos indica cuál es la probabilidad de que las diferencias observadas entre dos series de valores puedan ocurrir por azar, una $p < 0,05$ indi-

ca que hay una probabilidad muy pequeña que esa diferencia sea fruto del azar.

7. Tratamiento de la bibliografía

Se refiere este apartado tanto a las fuentes bibliográficas (archivos, Medline, Current Contents, Cochrane Library, etc.), como al modo de tratar la bibliografía en el texto.

- a) *Fuentes bibliográficas.* Actualmente la fuente más importante de información bibliográfica es el MEDLINE en su versión en Internet (PUBMED). Habitualmente los directores de tesis disponen de bases personales de datos tan importantes como el PUBMED, especialmente en lo que se refiere a monografías y tratados científicos de tipo general. Hay una serie de libros especializados de consulta que los puede facilitar el director, por ejemplo, la clasificación TNM, la clasificación anatomoclínica de la OMS (CIE 10), la clasificación histológica de la OMS, etc.
- b) *Convención de Vancouver.* Aceptar las normas de Vancouver sobre trabajos científicos: citar los autores por orden de aparición en el texto, seguir la sintaxis de las normas, etc. Las normas de Vancouver fueron redactadas por un grupo de editores de grandes revistas científicas y las facilitan gratuitamente; revistas como el *Ann of Int Med* y *Brit Med J*. Al final de este capítulo se incluyen los aspectos más importantes de esas normas. Un aspecto importante de esas normas es que las revistas se deben citar con las abreviaturas oficiales, las mismas abreviaturas que aparecen en las referencias bibliográficas del MEDLINE o su versión en Internet, PUBMED.

F) Resultados

La exposición de los resultados debe expresarse en pretérito, con la mayor objetividad posible. Atribuyen a Einstein la expresión: «Si quiere describir la verdad, deje la elegancia para los sastres».

El tratamiento estadístico de los resultados y su análisis crítico los convierte en información científica. Como muy bien expresa John Wesley Powell, geólogo: «El necio colecciona hechos, el sabio los selecciona». Nuestros resultados son esa selección, basada en la significación estadística.

Los resultados se deben describir sin ningún comentario positivo ni negativo, junto con la evaluación estadística de los mismos. El tratamiento estadístico da sentido a los datos. Cuando hablamos de resultados nos referimos a cifras absolutas de recuentos en fenómenos cualitativos o a su expresión porcentual y a las medias con sus intervalos de confianza en las variables continuas, así como a la evaluación estadística de la comparación entre enfermos y controles normales, etc. El orden que debe seguirse en el análisis de los resultados o en su descripción puede ser el siguiente:

- Valores obtenidos globalmente en los individuos enfermos comparados con los valores homólogos de los controles normales.
- Distribución de los valores obtenidos por sexos, tanto en los sanos como en los enfermos; comparando ambos sexos entre sí, en sanos y en enfermos. Hombres sanos con enfermos y mujeres sanas con enfermas.
- Distribución de los valores obtenidos por edades en enfermos y en sanos, estratificados por tramos de edades, por ejemplo, 20-40, 41-60 y > 60 años.
- Distribución de los resultados por estadios evolutivos de la enfermedad.
- Distribución por todas las estratificaciones que nos aconsejen las variaciones observadas por otros autores en los estudios previos.
- Correlacionar las distintas variables de todos los modos posibles.
- Estudiar los tests estadísticos peculiares de cada tipo de trabajo:

- Nuevos tests diagnósticos: Se, Sp, VP+, VP-, W (Peso diagnóstico).
- Epidemiología: riesgo relativo, riesgo atribuible, incidencia, prevalencia, tasas corregidas de mortalidad, etc.
- Terapéutica: curvas de supervivencia, test de Mantel, etc.

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

G) Discusión de los resultados

La filosofía subyacente a este apartado es el empleo de los resultados como argumentos o razones de convicción para alcanzar unas conclusiones definitivas. Se debe tratar toda la información, tanto la de nuestros resultados como la información bibliográfica con la intención argumental de alcanzar los objetivos que nos hemos propuesto al iniciar el trabajo.

La discusión de los resultados debe abordar cada uno de los subapartados del apartado anterior de resultados, si bien se pueden agrupar algunos por una cuestión de orden práctico, sin eludir ninguno.

Se deben resaltar los resultados que, siendo objetivos, son contradictorios o discordantes con la opinión existente sobre el problema y buscar una explicación de la diferencia observada, bien sea por diferencia en las técnicas o en el planteamiento metodológico y posibles causas de error.

La discusión nos debe permitir formular una conclusión positiva o negativa y hay que cuidar el detalle que cada conclusión debe encajar plenamente en los objetivos del trabajo y con el propio título de la tesis.

Robert A. Day señala las características esenciales de una buena discusión, aplicables tanto al trabajo de tesis como al trabajo de investigación publicable:

1. Presentar los principios, relaciones y generalizaciones que los resultados indican. Tener en cuenta que en una buena discusión, los resultados se exponen, no se recapitulan.
2. Señalar las excepciones o las faltas de correlación y delimitar los aspectos no resueltos. No elegir nunca la opción, sumamente arriesgada, de tratar de ocultar o alterar los datos que no encajen bien.
3. Mostrar cómo concuerdan o cómo son discordantes nuestros resultados e interpretaciones con los trabajos de investigación previos de otros autores.
4. Exponer las consecuencias teóricas del trabajo y sus posibles aplicaciones prácticas.
5. Formular las conclusiones de la forma más clara posible.
6. Resumir las pruebas que respaldan cada conclusión.

En la discusión, los tiempos verbales oscilarán continuamente entre el presente y el pasado: los trabajos de otros autores, conocimientos establecidos, se describirán en presente y resultados propios deberán describirse en pretérito.

H) Conclusiones

Las conclusiones deben ser numeradas y seguir el mismo orden que la discusión de los resultados; pero no deben ser una repetición de los mismos.

Cada conclusión es el fruto de la discusión de uno o varios resultados.

Las conclusiones deben ser claras y objetivas, y sólo excepcionalmente deben plasmarse en valores numéricos.