

Consideraciones respecto a los estudios multicéntricos: a propósito del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis

M. Díez por el Grupo de Trabajo del PMIT

Correspondencia: Mercedes Díez Ruíz-Navarro; Instituto de Salud Carlos III; Unidad de Investigación y Tuberculosis; Sinesio Delgado 6, 28029-Madrid. Correo electrónico: mdiez@isciii.es

(Considerations regarding multicenter studies: the Spanish Multicenter Project for the Investigation of Tuberculosis)

Una revisión rápida de las cabeceras de los artículos científicos revela que según pasa el tiempo el número de firmantes es cada vez mayor y más comunes las autorías del tipo «F. Pérez por el Grupo de Trabajo de...». Este hecho da la medida exacta de la importancia que han ido adquiriendo los estudios multicéntricos, por lo que cada vez resulta de mayor interés examinar los problemas logísticos y metodológicos que plantean. A continuación se describe cómo se resolvieron algunos de éstos en el Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT), un estudio epidemiológico realizado en cooperación entre la Unidad de Investigación en Tuberculosis (UITB) del Instituto de Salud Carlos III y las Direcciones Generales de Salud Pública de 13 Comunidades Autónomas (CCAA): Andalucía, Asturias, Castilla-La Mancha, Castilla-León, Cataluña, Comunidad Valenciana, Extremadura, Galicia, La Rioja, Murcia, País Vasco, Ceuta y Melilla. En el PMIT participaron 96 áreas de salud en un ámbito que comprende al 67% del total de población española y sus objetivos fundamentales fueron: mejorar el conocimiento de la incidencia y características clínico-epidemiológicas de la tuberculosis y describir los criterios utilizados para su diagnóstico y tratamiento. Para ello se identificaron mediante búsqueda activa en 14 registros diferentes los casos de TB que se diagnosticaron durante el periodo mayo 1996-abril 1997 en el ámbito del estudio, y, posteriormente, se recogió información exhaustiva sobre ellos a través de la historia clínica.

Fase previa al inicio del proyecto

Cualquier investigador que decida embarcarse en un estudio multicéntrico debe tener claro que el tiempo de preparación del mismo será mucho mayor que si se tratara de un estudio no multicéntrico. Antes del inicio del PMIT se realizaron las siguientes tareas, sin duda también relevantes en proyectos similares:

— *Definición de la estructura del proyecto y asignación de responsabilidades:* se establecieron tres niveles de coordinación con sus correspondientes equipos investigadores a los que se asignaron responsabilidades concretas. Se constituyó un Equipo Directivo del Proyecto (EDP) formado por personal del Centro Coordinador (UITB) y un representante de cada una de las CCAA.

— *Aprobación del protocolo de estudio por las partes implicadas:* el personal de la UITB elaboró el borrador inicial del protocolo que posteriormente se discutió en profundidad por parte del EDP. Se incorporaron las sugerencias a sucesivos borradores y se repitió el proceso hasta llegar al protocolo definitivo.

— *Identificación y evaluación de las fuentes de información:* esto se hizo mediante una encuesta exhaustiva en los centros participantes cuyos objetivos fueron: establecer las fuentes disponibles (hospitalarias y extrahospitalarias) para el rastreo de casos, evaluar su utilidad para la posterior identificación de la historia clínica o el médico y examinar su grado de informatización.

— *Evaluación de la factibilidad del proyecto:* para ello se realizó un estudio piloto que permitió establecer: la accesibilidad (como mínimo mensual) de las fuentes de rastreo, la posibilidad de adscripción de los casos de TB a la población de referencia y la idoneidad de la información que se obtenía para confirmar y caracterizar los casos. Además, el piloto permitió estimar cargas de trabajo e identificar problemas potenciales.

— *Estimación de recursos y normas de asignación de éstos:* la estimación de recursos se hizo sobre la base

de las cargas de trabajo identificadas en el piloto, cuyos resultados, en cuanto al número de casos encontrados y número y dispersión de los establecimientos sanitarios participantes, también se utilizaron para distribuir los recursos de forma equilibrada.

— *Política de autoría y propiedad intelectual de los datos*: éste es un aspecto particularmente delicado en los estudios multicéntricos que conviene dejar resuelto antes de iniciarlos. En el PMIT se elaboró un documento de autoría que firmaron todos los investigadores y cuyos detalles han sido publicados¹.

— *Protección de la confidencialidad*: dada la necesidad de manejar información delicada por un grupo amplio de personas muy dispersas, es imprescindible resolver este asunto antes de empezar un multicéntrico. En el PMIT se siguieron los requisitos de la LORTAD en cuanto a protección de confidencialidad y se tuvieron en cuenta los requerimientos éticos de la investigación epidemiológica¹.

Realización del trabajo de campo

Durante la realización del trabajo de campo se manifestaron como esenciales los siguientes aspectos:

— *Provisión de apoyo técnico informático*: la entrada de información en soporte magnético se realizó en los centros participantes a través de una aplicación diseñada al efecto. Al existir 96 centros localizados en 13 CCAA, la variabilidad, tanto en los equipos disponibles como en la pericia informática de los usuarios, era considerable, por lo que desde el centro coordinador se prestó apoyo técnico permanente a través de un becario informático. Además, en nuestro caso la información se recibía encriptada para salvaguardar la confidencialidad, lo que hizo necesario elaborar diferentes programas de traducción de los datos cuando estos llegaban al centro coordinador.

— *Control de calidad*: se realizó un gran esfuerzo para estandarizar los procedimientos y potenciar la calidad de los datos, y se establecieron mecanismos de control de calidad a todos los niveles. Entre las actuaciones que se hicieron para garantizar la validez y reproducibilidad de la información cabe señalar la elaboración de un manual muy detallado para la recogida de información, el entrenamiento de los investigadores, el registro sistemático de todos los procedimientos realizados en cada centro participante, la doble recogida de información en un 5% de casos y la doble grabación del 10% de registros. Además, los responsables autonómicos realizaron visitas de control de calidad a todos los centros al inicio y final del estudio, y, trimestralmente, a lo largo de éste; desde el centro coordi-

nador se visitaron trimestralmente 13 centros participantes elegidos al azar, uno por Comunidad.

— *Seguimiento del calendario*: todo estudio está sujeto a imprevistos, que en ocasiones obligan a modificaciones de procedimientos y calendario, frente a los que hay que mantener una cierta flexibilidad. Esto es más cierto, si cabe, en los estudios multicéntricos, pero si no se toma el calendario con cierta seriedad es imposible terminar un proyecto de este tipo, puesto que difícilmente se conseguirá compaginar los intereses y calendarios de todos los implicados. El PMIT se realizó en el tiempo que se había planificado pero fue preciso ampliar el periodo establecido para el trabajo de campo debido a que algunas fuentes de rastreo tenían un retraso mayor del previsto.

— *Almacenaje de la información*: la transmisión de datos y la comunicación con los centros generó un gran volumen de información que fue necesario archivar adecuadamente para evitar su pérdida, lo que hizo imprescindible disponer de apoyo administrativo suficiente.

— *Seguimiento del estudio*: en el PMIT se realizaron análisis periódicos de los datos y se elaboraron informes mensuales que se discutieron en sucesivas reuniones del EDP. Esto es necesario para detectar desviaciones de los procedimientos, evaluar sesgos y resolver problemas imprevistos.

Depuración y análisis de datos

Tal vez este capítulo sea el que presente menos peculiaridades con respecto a los estudios no multicéntricos, aunque los problemas que suelen aparecer son complejos. Esto es muy obvio, por ejemplo, si observamos el retraso considerable e inevitable que se produce en las publicaciones al tener que someterlas a revisión por parte de múltiples autores. Pero tal vez el punto más dificultoso en esta fase sea la depuración final de los datos y la transformación de variables necesaria para realizar el análisis. En el caso del PMIT, se hizo una depuración continua de datos durante el trabajo de campo: la aplicación informática estaba preparada para detectar inconsistencias al entrar los datos y se elaboró un programa informático de depuración que se aplicaba mensualmente en todos los niveles; posteriormente, se elaboraban informes mensuales para las CCAA y se iban corrigiendo errores. Sin embargo, a pesar de todo esto la depuración final de datos supuso una cantidad ingente de trabajo poco gratificante, pues fue necesario comparar la base de datos de los centros participantes, las de las CCAA y la del centro coordinador y examinar y resolver las discrepancias.

Conclusión

Los estudios multicéntricos resultan, en ocasiones, imprescindibles para disponer de un tamaño muestral adecuado y/o mejorar la validez externa de la información que se obtiene. Sin embargo, su realización supone dificultades logísticas y metodológicas que no deben subestimarse.

De acuerdo a la experiencia del PMIT tres aspectos resultan claves para concluir el trabajo con éxito: dedicar el tiempo necesario a las fases preparatorias del estudio, alcanzar acuerdos en puntos que pueden resultar conflictivos antes de iniciarlo y poner en marcha mecanismos de control que garanticen la calidad de la recogida de datos, algo no siempre fácil cuando ésta se realiza en múltiples sitios.

Bibliografía

1. Grupo de Trabajo del PMIT. Propiedad intelectual, autoría y confidencialidad en los estudios multicéntricos: La experiencia del PMIT. *Med Clin (Barc)* 1999;112:549-52.
-