

CONTINGUT D'UN PROTOCOL DE RECERCA



INDEX

INTRODUCCIÓ	1
CONTINGUT DEL PROTOCOL DE RECERCA.....	2
GUIES D'AJUDA AL DISSENY D'UN PROTOCOL DE RECERCA	3
PARTS D'UN PROTOCOL DE RECERCA	5
Resum	5
Paraules clau	5
Antecedents i estat actual del tema	5
Justificació	6
Bibliografia	6
Hipòtesi	6
Objectius	6
Metodologia	7
○ Disseny	7
○ Període d'estudi	7
○ Àmbit o població de referència	8
○ Població d'estudi	8
○ Criteris d'inclusió i exclusió	8
○ Selecció de participants	8
○ Mida de la mostra i procediment de mostratge	10
○ Variables	14
○ Recollida de dades i fonts d'informació	14
○ Anàlisi de dades	16
Descripció d'estudis pilot i/o resultats preliminars, si escau	16
Consideracions ètiques	16
Fortaleses i limitacions de l'estudi	17
Pla de treball	17
Experiència de l'equip investigador	17
Aplicabilitat i utilitat pràctica dels resultats	18
Mitjans disponibles per a la realització del projecte	18
Pressupost sol·licitat	18
Justificació de l'ajuda sol·licitada	18
Annexos	18

INTRODUCCIÓ

La missió de l'IDIAP Jordi Gol és crear nou coneixement, tot desenvolupant i gestionant la recerca de l'Atenció Primària de Salut. A tal efecte, un dels seus objectius estratègics és millorar la capacitat en recerca dels seus investigadors i incrementar les relacions i col·laboracions en investigació amb altres institucions i organismes. Una de les accions per assolir aquests objectius va ser la creació de la plataforma SIDIAP (Sistema d'Informació per al Desenvolupament de la Recerca en Atenció Primària) que disposa de dades provinents de la història clínica informatitzada de l'ICS i d'altres fonts complementàries i que permet obtenir informació vàlida i fiable per a crear nou coneixement i donar suport a la recerca. Aquesta plataforma s'ofereix als projectes de recerca dels investigadors de l'IDIAP i a altres organitzacions externes.

L'elaboració d'un protocol per respondre a una pregunta de recerca necessita d'una metodologia i estructura específiques. Addicionalment, l'elaboració d'un protocol per treballar amb SIDIAP, en ser una base de dades electrònica, necessita d'una metodologia concreta, específica del treball amb aquest tipus de plataformes. Així, aquest document es presenta com una guia que pugui servir d'ajuda tant pels investigadors que necessitin elaborar protocols de recerca epidemiològica 'clàssica' com protocols de recerca epidemiològica tot utilitzant una base de dades provinent de la història informatitzada, com ara SIDIAP. Els protocols de recerca, les preguntes dels quals necessitin de la base de dades SIDIAP segueixen les pautes habituals d'un protocol 'clàssic' de recerca epidemiològica a més a més de les seves especificacions.

Així, l'investigador/a trobarà detallades les diferents parts que hauria de contenir un protocol en un format de color verd/vermell i les qüestions específiques relacionades amb el fet de que el protocol necessiti de la base de dades SIDIAP en els colors associats a la idea de SIDIAP (verd/taronja). També hi trobareu enllaços a fonts d'informació que expliquen o complementen algunes de les idees i que estan identificats en blau (podreu accedir tot clicant).

Esperem que aquest document sigui de gran utilitat!.

CONTINGUT DEL PROTOCOL DE RECERCA

A la taula 1 s'enumeren, en forma d'esquema, els apartats que han de figurar en el protocol d'un projecte de recerca. Aquests hauran d'adaptar-se als requisits de cada convocatòria i tipus d'estudi.

Taula 1. Parts d'un protocol de recerca

- **Títol**
- **Resum** (antecedents, hipòtesis, objectius, metodologia, determinacions, anàlisis estadístic, resultats esperats, aplicabilitat i rellevància)
- **Paraules clau**
- **Antecedents, Justificació i Bibliografia**
 - Antecedents i estat actual del tema
 - Justificació
 - Bibliografia
- **Hipòtesi i Objectius**
 - Hipòtesi
 - Objectius generals/primaris
 - Objectius específics/secundaris
- **Metodologia**
 - Disseny
 - Àmbit i període d'estudi
 - Població de referència
 - Població d'estudi amb els criteris d'inclusió i exclusió
 - Mida de la mostra i procediment de mostreig
 - Variables (diferenciar entre dependents i independents)
 - Recollida de dades i Fonts d'informació
 - Anàlisi de dades
- **Consideracions ètiques**
- **Dificultats i limitacions de l'estudi**
- **Procediments addicionals derivats de l'estudi** (cal explicar detalladament els procediments que es faran als participants de l'estudi, que no són de pràctica assistencial habitual)
- **Pla de treball** (tasques, cronologia)
- **Experiència de l'equip investigador sobre el tema**
- **Aplicabilitat i utilitat pràctica dels resultats**
- **Mitjans disponibles per a la realització del projecte**
- **Pressupost sol·licitat i Justificació de l'ajuda sol·licitada**
- **Annexos**

GUIES D'AJUDA AL DISSENY D'UN PROTOCOL DE RECERCA

Existeixen diverses guies específiques, per a cada tipus de disseny de recerca, que representen una gran ajuda en la seva elaboració i faciliten posteriorment la seva avaluació, realització i publicació. La revista *Medicina Clínica* va publicar l'any 2005 un suplement que conté comentades i adaptades a l'espanyol la majoria d'aquestes llistes de comprovació, que es poden localitzar la següent pàgina: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16464420>

[EQUATOR Network](#) és una iniciativa internacional que cerca millorar la qualitat de les publicacions científiques mitjançant la promoció de la transparència i la precisió de les publicacions sobre recerca en salut. Ofereix una recopilació de guies, llistes de comprovació, i eines per a l'avaluació de publicacions en funció del seu disseny metodològic. Per exemple, conté guies de diferents dissenys d'estudi com: estudis experimentals, observacionals, de precisió diagnòstica, revisions sistemàtiques, de recerca qualitativa, estudis amb metodologia mixta, avaluacions econòmiques, estudis de millora de la qualitat, etc. Es tracta d'una fantàstica pàgina web, que s'actualitza periòdicament.

A la taula 2 s'exposa una llista de les principals guies segons el tipus d'estudi i on es poden localitzar.

Taula 2. Principals guies d'avaluació		
Nom de la guia	Tipus de disseny	Localització
CONSORT	Assaig clínic aleatori	http://www.consort-statement.org
CONSORT CLUSTER	Assaig clínic amb assignació a grups de participants	http://www.consort-statement.org
TREND	Estudis d'intervenció no aleatoritzats	http://www.cdc.gov/trendstatement/docs/AJPH_Mar2004_Trendstatement.pdf
TREND	Estudis d'intervenció no aleatoritzats	http://www.cdc.gov/trendstatement/docs/AJPH_Mar2004_Trendstatement.pdf
PRISMA	Revisions sistemàtiques d'assaigs clínics	http://www.prisma-statement.org/
MOOSE	Revisions sistemàtiques d'estudis observacionals	http://jama.ama-assn.org/cgi/reprint/283/15/2008
STROBE	Estudis observacionals	http://www.strobe-statement.org
RECORD	Estudis observacionals a partir de dades de salut recollides de forma rutinària (SIDIAPI)	http://record-statement.org/ http://www.plosmedicine.org/article/fetchObject.action?uri=info:doi/10.1371/journal.pmed.1001885&representation=PDF

STARD	Estudis de precisió diagnòstica	http://www.stard-statement.org
REMARK	Estudis de precisió pronòstica	http://www.elsevier.es/revistas/ctl_servlet?_f=7010&sumarioid=13003633
AVALUACIÓ ECONÒMICA	Estudis d'avaluació Econòmica	http://www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_evaluacioneconomica.pdf?file=1&type=node&id=160&force= http://joannabriggs.org/assets/docs/sumari/ReviewersManual-The-Systematic-Review-of-Economic-Evaluation-Evidence-2014_v2.pdf
SANDELOWSKI GÁLVEZ-TORO CASP	Estudis qualitatiu	http://www.ualberta.ca/~iiqm/backissues/1_1Final/pdf/sandeleng.pdf http://www.index-f.com/index-enfermeria/40-41revista/40-41_articulo_51-57.php http://www.index-f.com/index-enfermeria/42revista/42_articulo_39-43.php http://www.chsrf.ca/kte_docs/casp_qualitative_tool.pdf
TRIPOD statement	Estudis d'eines predictives	http://www.equator-network.org/reporting-guidelines/tripod-statement/
SAMPL	Informe de l'anàlisi estadística	http://www.equator-network.org/2013/02/11/sampl-guidelines-for-statistical-reporting/
COSMIN	Instruments de mesura de salut	http://www.cosmin.nl/cosmin_checklist.html

Actualment, i gràcies a la traducció de la *Organización Panamericana de la Salud*, existeix aquest mateix recurs [en castellà](#):

Un altre recurs metodològic dels estudis farmacoepidemiològics el podeu trobar a la web de la [International Society for Pharmacoepidemiology and Outcomes Research \(ISPOR\)](#)

PARTS D'UN PROTOCOL DE RECERCA

Títol

Ha de ser curt, precís, concís i atractiu. És convenient que indiqui l'acció que se'n realitzarà, la població i l'àmbit d'estudi. Si és possible, podria anticipar-se'n el disseny. Es recomana no excedir-se de 25 paraules ni utilitzar acrònims.

Resum

Síntesi estructurada de tot el projecte. Generalment en 250 paraules s'ha de descriure de manera clara i concisa: els antecedents, hipòtesis i objectius, metodologia, determinacions, l'anàlisi estadística, resultats esperats, aplicabilitat i rellevància.

Un bon resum no ha de sobrepassar del número de paraules adequat a la convocatòria i haurà d'incloure tots els apartats que indiqui la convocatòria.

També s'haurà de proporcionar el títol i el resum en anglès.

Recomanacions **RECORD: Especificar en el títol o en el resum el tipus de dades que s'han utilitzat, el nom de la base de dades, l'àrea geogràfica i el tipus d'integració de bases de dades que s'ha realitzat.*

Paraules clau

Es tracta de termes que representen allò que es vol investigar. Haurien de ser expressats en espanyol i anglès i preferiblement utilitzar els termes MESH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

Antecedents i estat actual del tema

En iniciar el procés de recerca, es realitzarà una revisió exhaustiva del coneixement científic, a través de la identificació, localització i revisió sistemàtica de la bibliografia sobre el tema, tant internacional com nacional. S'ha de mostrar la familiaritat dels investigadors amb el tema, quins estudis s'han realitzat, s'estan realitzant i quines preguntes queden per respondre. D'aquesta manera s'obté una visió general de l'estat actual del tema i es deriva la necessitat de realitzar l'estudi en qüestió.

De la seva lectura han de deduir-se les preguntes de recerca, les hipòtesis i els objectius. Es recomana incloure l'objectiu principal de la recerca al final d'aquest apartat.

Per aquells investigadors que prèviament hagin realitzat un projecte amb **SIDIAP que estigui relacionat amb el projecte nou que es proposa, es recomana que en aquest apartat també facin referència a aquest estudi previ incloent una referència del protocol o publicació de l'estudi.*

Justificació

Descripció del perquè cal realitzar l'estudi, la seva rellevància científica, social, innovadora i l'adequació del projecte a les prioritats de la convocatòria.

Bibliografia

Les cites han de ser referenciades en el text a l'apartat d'antecedents i justificació. Les cites que hi pugui haver en la secció de metodologia poden anar en un apartat al final d'aquesta secció. Convé numerar-les en el mateix ordre en què s'han citat en l'apartat d'antecedents. Preferiblement s'han d'incloure les cites més rellevants i actuals de revistes amb factor d'impacte, indexades en bases de dades bibliogràfiques internacionals i d'autors experts en el tema. Es recomana que segueixin les normes de [Vancouver](https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) (https://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html) o les requerides per la convocatòria.

Hipòtesi

La recerca té el seu fonament en la necessitat de respondre una pregunta de recerca. Una vegada plantejada la pregunta, aquesta s'ha de sotmetre a verificació, mitjançant la formulació d'una o diverses hipòtesis. Les hipòtesis permeten valorar l'originalitat, factibilitat i rellevància del projecte. Han de definir-se per endavant, de manera clara, precisa, factible, simple i específica.

**Per exemple: Existeix una relació directa entre el cost-efectivitat del tractament amb estatines i el risc basal cardiovascular en prevenció primària de la malaltia cardiovascular.*

Objectius

Les hipòtesis requereixen per a la seva verificació la formulació d'uns objectius. Aquests objectius seran concrets, clars, congruents, rellevants, avaluable i abastables. Han de permetre validar o refutar parcial o totalment les hipòtesis. Per tal que un objectiu estigui ben definit cal que expliciti la/es variable/es independents (exposició), la/es variable/es dependent/s (resposta) i la població d'estudi. No sempre un objectiu i/o una hipòtesis es analítica o confirmatòria. En aquest cas, la redacció pot fer-se en termes de variables d'interès i població d'estudi.

Els objectius han de ser adequats a la hipòtesi plantejada i s'han de tenir en compte en la revisió bibliogràfica i els coneixements sobre el tema. El seu nombre ha de ser limitat i s'ordenaran segons el grau d'importància. D'aquesta manera es descriuen objectius generals/primaris (que responen a la pregunta principal de la recerca) i específics/secundaris (es refereixen als aspectes específics de la recerca).

**Per exemple: Analitzar el cost-efectivitat del tractament amb estatines segons els diferents estrats de risc cardiovascular basal en una població en prevenció primària de la malaltia cardiovascular a Catalunya.*

Tant la hipòtesi com l'objectiu contenen tres elements fonamentals: la variable independent (o d'exposició; *tractament amb estatines*), la variable dependent principal (*malaltia cardiovascular*) i la població (població en *prevenció primària*). Aquesta població es definirà més acuradament en l'apartat corresponent de la metodologia. El *risc cardiovascular* podria considerar-se una segona variable independent o una variable d'estratificació inicial perquè considerem que la nostra pregunta serà diferent en funció de si un individu pertany a una categoria de risc o una altra. Aquest seria un exemple d'hipòtesi i objectiu confirmatori.

Metodologia

Consisteix en l'explicació dels procediments que s'aplicaran per assolir els objectius. La descripció de la metodologia ha de ser sintètica, clara i precisa. S'han de detallar els aspectes següents:

○ Disseny

Ha de definir-se el tipus d'estudi que es realitzarà, com per exemple estudis observacionals (casos i controls, casos i controls aniuats, cohort, transversal, etc.) o experimentals (assaig clínic randomitzat o no randomitzat). En els estudis d'intervenció (o experimentals), es descriu el tipus d'assaig (doble cec, controlat amb placebo, creuat, en grups paral·lels, no controlat), el procés d'aleatorització (procediment i consideracions pràctiques, assignació individual o per grups, etc.) i les tècniques d'emascarament.

Una descripció dels tipus d'estudis epidemiològics es poden trobar aquí: http://cisncancer.org/research/how_cancer_is_studied/epidemiological/study_types.html

○ Període d'estudi

Cal definir els períodes d'estudi. Pels estudis de cohort s'ha de diferenciar el període de reclutament, d'exposició i de seguiment¹.

**En els estudis de SIDIAP, en aquest apartat és important pensar en la possible presència de biaix d'immortalitat, que és el temps de seguiment en un estudi longitudinal on, a causa de la definició d'exposició, no pot ocórrer l'esdeveniment d'interès. Aquest biaix és típic dels estudis d'efectivitat de fàrmacs on normalment l'inici del seguiment en els exposats a tractament comença quan comença el tractament i que és posterior a la data d'inici de seguiment dels controls (il·lustració). És molt important definir la última data de seguiment, per exemple, data de mortalitat, trasllat i última visita.*

¹ Exposició i seguiment pels estudis longitudinals

- **Àmbit o població de referència**

És la població que fa referència a l'objectiu de l'estudi i on s'espera generalitzar els resultats.

- **Població d'estudi**

Prové de la població de referència i queda definida pels criteris de selecció establerts pels investigadors. De la població d'estudi s'obtindrà finalment la mostra de participants.

- **Criteris d'inclusió i exclusió**

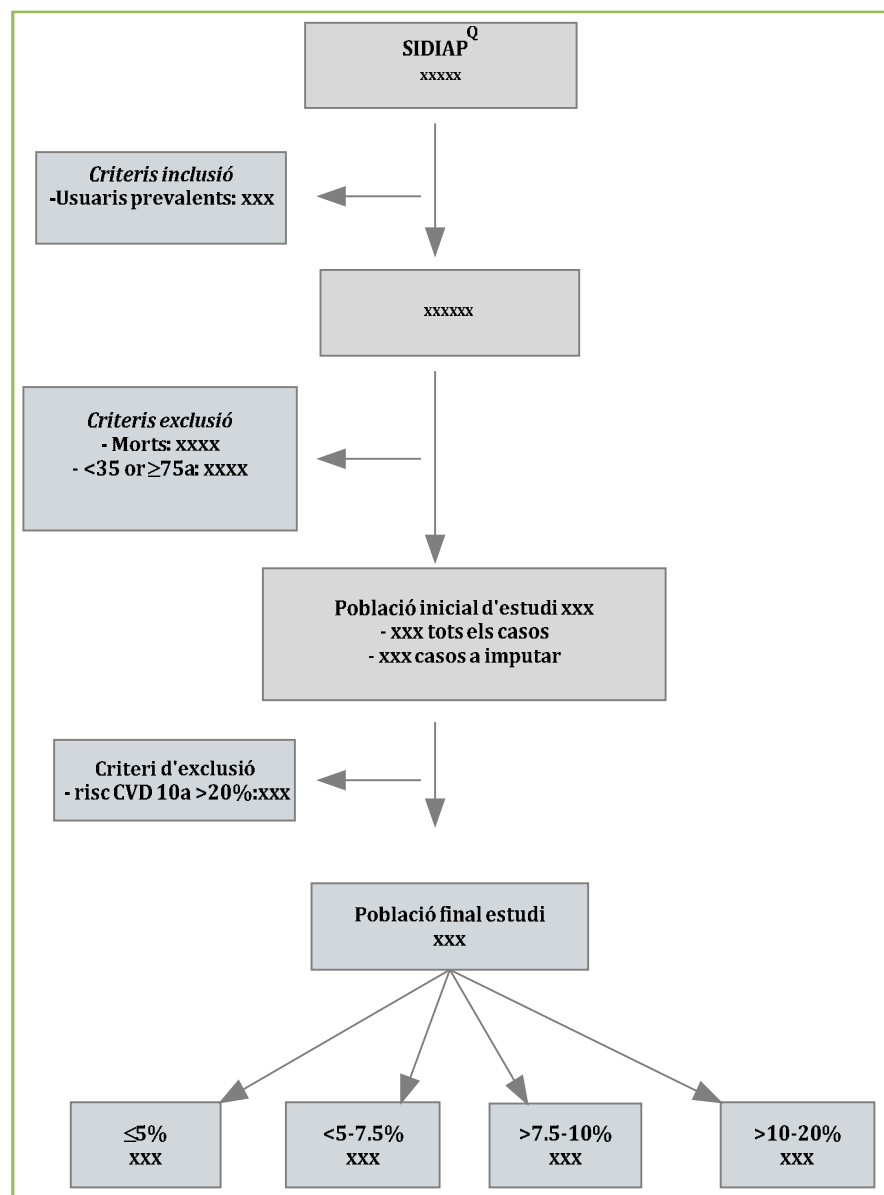
S'especifiquen les característiques que han de complir els individus perquè la selecció es realitzi de la forma més homogènia possible. En aquests criteris és important determinar les característiques sociodemogràfiques, característiques del problema de salut, aspectes tant geogràfics com temporals i detallar unes altres característiques que puguin ser d'interès per a l'estudi.

- **Selecció de participants:**

Abans d'iniciar l'estudi ha de seleccionar-se acuradament el procés de generació de la base de dades tot definint la seqüència de generació.

En els projectes de **SIDIAP, tot i que l'accés és a tota la població disponible, també cal especificar la seqüència amb la que, en funció dels criteris d'inclusió i exclusió, s'arriba a la mostra final susceptible d'anàlisi. En aquest sentit és altament recomanable presentar un diagrama de flux (flowchart). És molt important pels gestors de dades de SIDIAP que elaboren la base de dades que tingueu clara la seqüència de generació per tal que ells puguin dissenyar la base de dades d'una manera o una altra. També intenteu definir el procés de integració de diferents bases si és que el projecte ho necessita (per exemple: registre d'altres hospitalàries o registre d'artoplàsties). Cal definir també si les bases de dades que s'utilitzen contenen informació individual o d'altre nivell (exemple: del pacient o d'àrea geogràfica com podria ser un índex socioeconòmic). Aquesta és una **recomanació RECORD**.*

Per exemple:



Una qüestió molt important en els projectes el disseny dels quals sigui **una cohort o un cas-control** és el **procediment i criteris de selecció del grup de comparació** (no exposats o controls segons es tracti d'una cohort o un cas control).

En els projectes de **SIDIAP, els criteris a aplicar són els mateixos que en els estudis que no treballen amb bases de dades donat que els individus poden procedir de diferents fonts d'informació (per exemple, si treballem amb [ECAP](#) i registre d'altres hospitalàries els individus poden procedir de la població general o de la població hospitalària). La selecció de grup de comparació provinent de població hospitalària requereix d'unes especificacions concretes que cal tenir en compte.*

Com a criteris generals serien els següents:

Taula 3. Criteris per a la selecció en el disseny del grup de comparació		
No exposats / Controls	Exposats / Casos	No exposats i exposats / Casos i controls
Caldria obtenir la mostra de la mateixa font poblacional que els exposats/casos	El grup d'exposats/casos hauria de diferenciar-se del grup de no exposats/controls només per l'exposició/malaltia	Cal assegurar-se de que no presenten l'esdeveniment d'interès i que ambdós grups tenen la mateixa probabilitat de desenvolupar l'esdeveniment a l'inici de l'estudi
Es recomana fer anàlisis de sensibilitat tot triant no exposats/controls de la mateixa font però de maneres diferents		

Adaptat de: Greenberg R, Daniels S, Flanders WD, Eley JW, Boring J. Medical Epidemiology. McGraw-Hill. Nova York;2001.ISBN: 9780071416375

Així doncs, cal detallar molt en l'apartat de variables (covariables) les variables que cal tenir en compte en l'estat basal (moment d'inclusió i/o inici de seguiment) per tal de fer els dos grups comparables. Tant en les cohorts presencials com en les de **SIDIAP**, cal llistar totes les variables i els criteris de definició de les mateixes (veure apartat variables).

En els estudis de **SIDIAP d'efectivitat de fàrmacs, procediments, o intervencions, cal pensar en variables que puguin afectar tant a la probabilitat de rebre tractament com a la probabilitat d'aparició de la variable resposta per tal de minimitzar el [biaix d'indicació](#).*

○ Mida de la mostra i procediment de mostratge

Un dels primers requeriments és calcular la mida de la mostra mitjançant la metodologia adequada. Consisteix a calcular el nombre de persones necessari per assolir els objectius de l'estudi. Es recomana descriure de manera detallada el procediment utilitzat, incloent-hi valors de prevalença, incidència o mitjanes, desviacions típiques, tipus d'errors i pèrdues i/o abandonaments per poder avaluar si s'ha realitzat correctament. És important referenciar els valors que es fan servir per calcular la grandària mostral i especificar el nom del programa utilitzat. S'ha de calcular la grandària mostral per a cada objectiu i agafar la grandària mostral més gran de tots els objectius.

Procediment de mostratge: s'ha de descriure amb detall el procediment que se segueix per seleccionar els participants que formaran part de la mostra ([mostreig aleatori/probabilístic](#)) o ([mostreig no aleatori/no probabilístic](#)). Les diferències entre un i l'altre les podeu trobar [aquí](#).

1. En els estudis l'objectiu del quals és l'**estimació poblacional d'un paràmetre** (prevalença, incidència o mitjanes, desviacions típiques) cal definir la precisió que es desitja per a l'estimació (veure exemple 1).

Exemple 1

Objectiu:

Determinar el percentatge de pacients amb cribratge adequat de malaltia renal crònica en població de risc elevat (pacients amb hipertensió, diabetis mellitus II o patologia cardiovascular) de la regió sanitària de Girona, i descriure'n la variació entre els tres grups de risc elevat.

Disseny: transversal.

Mida de mostra: la mida de la mostra s'ha calculat amb el programa Granmo com a estimació d'una proporció ja que la variable resposta de tots els objectius és una proporció. Tenint en compte una proporció estimada del 50% (que correspon a l'escenari més conservador), un nivell de confiança del 95%, un percentatge de reposicions necessàries del 0%, calen 9513 persones per a assolir una precisió del ± 1 unitats percentuals. S'espera disposar de una mida de mostra superior als 9513 ja que no es realitzarà cap mostratge sinó que en l'estudi s'hi inclouran totes les persones amb història clínica a l'ECAP d'acord amb els criteris d'inclusió i d'exclusió definits per a cada objectiu. Per exemple, per l'objectiu 1 segons els registres d'estació clínica d'Atenció Primària (ECAP) a la regió sanitària de Girona hi ha 78331 persones diagnosticades d'hipertensió arterial, diabetis mellitus 2 i/o malaltia cardiovascular sense MRC diagnosticada que compleixen els criteris d'inclusió i d'exclusió definits per a l'objectiu.

Respecte els estudis amb dades **SIDIAP, en ocasions és possible que no sigui necessari un càlcul formal de la mida de la mostra. Per exemple, si el nombre esperat de casos exposats és substancialment més gran que qualsevol altre estudi previ en el mateix camp de recerca, i si en aquests estudis previs es van assolir resultats amb una correcta precisió (per exemple, intervals de confiança estrets), llavors un càlcul de la mostra no serà necessari. No obstant això, per a les malalties rares i/o per les anàlisis de subgrups, seran necessaris els càlculs de [potència estadística](#).*

En aquells casos en els que el càlcul de la dimensió de la mostra no sigui necessari, caldria incloure l'estimació d'individus disponible (número de casos i controls exposats i no exposats) per tal de tenir una estimació 'a priori' de la potència per detectar diferències o per assolir una precisió determinada. També es recomana indicar l'origen de cada estimació numèrica: per exemple, el recompte de pacients per part del personal SIDIAP (veure procediment [d'estudis exploratoris](#)), o, estimació basada en la literatura.

2. En **estudis de comparació de grups** és essencial definir i raonar la diferència mínima a detectar en termes de mesura de l'efecte (diferència de mitjanes, de proporcions, raons d'odds, riscos relatius, etc.) entre els grups de comparació (veure exemples 2 i 3).

Exemple 2

Objectiu: Comparar els valors d' hemoglobina glicosilada (HbA1c) i el percentatge de ben controlats de la població immigrant i de la població autòctona en pacients diabètics tipus II atesos als centres d'atenció primària de l'ICS en la província de Girona.

Disseny: transversal.

Mida de mostra: El càlcul s'ha realitzat amb el programa Granmo segons el mètode d'estimació per a dues mitjanes independents. Acceptant un risc alfa de 0,05; un risc beta inferior al 0,2; un contrast unilateral; una raó de 1:6 entre el número d'immigrants i el d'autòctons – corresponent a la observada a la regió sanitària de Girona on el 31/12/2013 hi havien 23442 diabètics registrats com a autòctons i 3851 diabètics com a immigrants; una desviació estàndard comú de 1,5 (Vinagre et al. 2012; Diabetes Care 35:774–779) i una taxa de pèrdues de seguiment del 0%, llavors calen **3842** subjectes en el primer grup (immigrants) i **23052** en el segon (autòctons) per detectar una diferència igual o superior a 0,065 unitats.

Aquesta mostra permet doncs detectar una diferència igual o superior a 0.065 unitats

Exemple 3

Objectiu: Valorar l'efectivitat d'una intervenció de feedback per millorar el grau de control dels factors de risc cardiovascular i el tractament antiagregant en pacients amb arteriopatia perifèrica dirigida a metges d'atenció primària.

Disseny: Assaig clínic aleatori per grups o comunitari (cluster randomized trial).

Mida de mostra: Unitat d'anàlisi: Pacients amb arteriopatia perifèrica (AOP) diagnosticada Clúster o conglomerat: equip d'atenció primària (EAP). Aquesta és la unitat d'assignació per evitar la contaminació entre professionals. Aquesta contaminació seria més probable en el cas que els conglomerats es creessin per professionals en un mateix EAP.

La mida mostral es va calcular utilitzant el programa GRANMO v.5.0, per a dues proporcions independents.

Amb un risc alfa de 0.05, un beta de 0.20 amb una proporció de pèrdues del 0.15.

El tractament antiagregant en la línia basal era del 40% i la diferència a detectar es defineix igual o superior a un 20% entre els grups intervenció i el grup control. El resultat va ser que calien 114 subjectes en el primer grup i 114 en el segon.

Seguint les recomanacions proposades per Campbell et al., calia ajustar la mida mostral, a causa del agrupament de les dades, per un factor d'inflació que assumís que les observacions dels individus de cada grup no són independents. La fórmula és la següent:

Factor d'inflació (efecte del disseny): $1 + ((m-1) * CCI)$: m és la mitjana de pacients amb AOP per EAP i CCI és el coeficient de correlació intraconglomerat. Amb les dades de l'any 2006, extretes del registre de les històries clíniques informatitzades (ECAP) del nostre Àmbit d'Atenció Primària, que comprèn 23 EAPs, la mitjana de pacients amb AOP per EAP és de 78. Les estimacions del coeficient de correlació intraconglomerat en assaigs clínics aleatoritzats per conglomerats, que avaluin la implementació de guies de pràctica clínica, mitjançant variables de resultats en atenció primària de salut mostren que són generalment menors de 0.05 (referència). En el nostre cas es desconeix el valor del CCI i s'assumeix el valor de 0.05 que seria el pitjor dels casos segons el que s'ha explicat.

Així doncs, el càlcul del factor d'inflació per l'efecte del disseny en conglomerats seria:

$1 + ((78-1) * 0.05) = 4.85$ 114 * 4.85 = 553 pacients per al grup control i 553 pacients per al grup intervenció.

Respecte els estudis amb dades **SIDIAP, en ocasions és possible que no sigui necessari un càlcul formal de la mida de la mostra. Per exemple, si el nombre esperat de casos exposats és substancialment més gran que qualsevol altre estudi previ en el mateix camp de recerca, i si en aquests estudis previs es van assolir resultats amb una correcta precisió (per exemple, intervals de confiança estrets), llavors un càlcul de la mostra no serà necessari. No obstant això, per a les malalties rares i/o per les anàlisis de subgrups, seran necessaris els càlculs de [potència estadística](#).*

En aquells casos en els que el càlcul de la dimensió de la mostra no sigui necessari, caldria incloure l'estimació d'individus disponible (número de casos i controls exposats i no exposats) per tal de tenir una estimació 'a priori' de la potència per detectar diferències o per assolir una precisió determinada. També es recomana indicar l'origen de cada estimació numèrica: per exemple, el recompte de pacients per part del personal SIDIAP (veure procediment [d'estudis exploratoris](#)), o, estimació basada en la literatura.

Exemple:

Objectiu: Comparar incidències entre usuaris i no usuaris en una cohort.

S'estima que SIDIAP disposarà de 83.500 nous usuaris d'estatines en dos anys i mig (període juny 2005-desembre 2007).

Si considerem una raó de 3 controls per cas estimem una mida de mostra al braç no exposat de 250.000 persones. Aquesta població permetrà calcular la incidència de qualsevol esdeveniment fatal o no fatal, cardio o cerebrovascular o de qualsevol efecte secundari de les estatines amb una precisió molt inferior a unitat percentual fins i tot considerant incidències amb màxima variabilitat i assumint un risc alfa del 1% i una taxa de pèrdues en el seguiment del 10%.

○ **Variables**

Es recomana estructurar aquest apartat en tres subapartats:

1. Variables resposta (dependents).
2. Variables d'exposició (independents).
3. Covariables i potencials confusors.

○ **Recollida de dades i fonts d'informació**

S'ha d'especificar els instruments de mesura i les fonts d'informació que es faran servir per recollir les dades necessàries per l'estudi, així com quines mesures es realitzaran en els pacients i qui, on i quan les realitzaran. Es recomana incloure els qüestionaris que s'utilitzaran per la recollida de dades com a annex en el protocol.

Pels estudis amb dades **SIDIAP, cal descriure la base de dades del SIDIAP i s'ha d'especificar si serà necessària més d'una extracció de dades. Quan sigui necessari el creuament de les dades SIDIAP amb altres dades externes, també s'han de descriure aquestes altres font de dades.*

Exemple

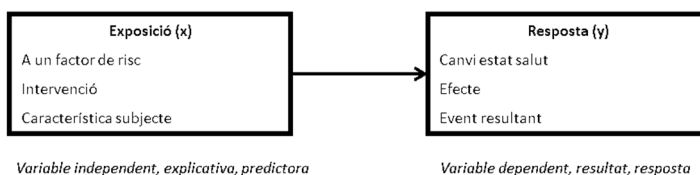
- **Variables:** s'entén per variable cada característica o aspecte que es registre en una mostra d'individus. Descriure la variable principal i de resposta així com els possibles factors de confusió

Categòriques

- Binària: sexe
- >2 categories: grup sanguini (0, A, B, AB)

Quantitatives

- Discreta: nº fumadors, nº intervencions
- Continua: edat, TA



Cal explicitar els procediments de mesura i les definicions i categoritzacions de totes les variables, siguin resposta, exposició o covariables.

Es descriuran els instruments de mesura que s'utilitzaran, com es realitzaran els mesuraments sobre els participants, qui els realitzarà, on i quan. S'han de descriure amb prou detall perquè l'avaluador pugui avaluar la qualitat. Si s'utilitzen instruments validats s'indicarà la seva fiabilitat, sensibilitat i especificitat. Si s'utilitzen instruments no validats es descriurà les seves principals característiques, les condicions en què es realitzaran els mesuraments i la manera en què es controlarà la seva qualitat. És important indicar l'experiència dels investigadors amb els instruments de mesura. Es pot incloure en els annexos del protocol el full de recollida de dades.

És preferible descriure els criteris pels quals les variables són importants, i utilitzar variables que ja hagin estat utilitzades i validades per altres autors, per poder facilitar la comparació dels resultats.

Pels estudis amb dades **SIDIAP, s'han d'incloure els llistats de codis ([CIE-10](#) per problemes de salut i [ATC](#) per medicaments) que s'utilitzaran per definir les variables de l'estudi, així com totes les variables (com ara nivells de glucosa en la definició de diabetis, per exemple) que es necessiten per definir altres variables. A vegades es pot fer servir la combinació entre codis CIE-10 i ATC, així com altres variables com per exemple els resultats de laboratori, per a la definició d'un problema de salut. Aquesta és una recomanació **RECORD**. També caldria definir entre variables basals del participant a l'estudi i variables de seguiment.*

Exemple

Una definició operacional és aquella que pot ser implementada de forma independent utilitzant les dades disponibles en l'estudi proposat. Per exemple, un "atac d'asma" no és una definició operativa; una millor descripció seria "un registre de codis CIE-10, llistats a l'annex A, indica que s'ha produït un episodi d'asma". Les definicions operacionals no sempre es limiten a un conjunt de codis clínics; en la definició dels pacients amb una condició particular, resultats d'una prova o de tractaments també poden ser necessaris.

Si és el cas, explicar com l'exposició, els resultats, o les covariables d'interès seran verificades; per exemple, si es pretén obtenir informació clínica addicional del professional d'atenció primària per validar una variable clínica definida pels codis CIE-10.

○ **Anàlisi de dades**

Cal especificar i descriure clarament el pla d'anàlisi que es pensa aplicar i que respongui a cadascun dels objectius formulats. En les proves estadístiques, s'aconsella incloure una part descriptiva i altres anàlisis més complexes (anàlisi bivariant, multivariant, ...). Si es tracta d'anàlisis més complexes, es pot acompanyar d'una referència bibliogràfica on s'expliqui la prova.

També s'aconsella explicar com es tractaran les pèrdues i les no respostes i quines tècniques estadístiques s'utilitzaran per minimitzar biaixos que no s'hagin pogut minimitzar en la fase de disseny de l'estudi (tècniques d'imputació múltiple per evitar biaixos de selecció, càlculs d'índexs de propensió al tractament per minimitzar biaixos d'indicació en els estudis de farmacoepidemiologia) o qüestions més específiques com ara la correcció quan es realitzen comparacions múltiples.

També s'ha d'indicar i explicar en detall si es realitzaran anàlisis de sensibilitat. Incloure el programa estadístic que es farà servir per realitzar l'anàlisi de dades.

Descripció d'estudis pilot i/o resultats preliminars, si escau

Els estudis pilot comproven com de viable és el disseny d'un estudi en relació amb el període d'estudi, els materials, identificació de variables i les seves mesures, identificar els components més importants d'una intervenció, implementació de l'administració de instruments o estimar la variabilitat de paràmetres estadístics que permeten detectar diferències entre grups.

Consideracions ètiques

Cal incloure explícitament el compliment de les normes ètiques i legals vigents. Que el protocol se sotmetrà a la valoració del Comitè Ètic de la Investigació de l'IDIAP Jordi Gol. Es descriurà com es realitzarà el reclutament dels participants (la informació al participant i la participació voluntària) i el procediment per assegurar la confidencialitat de les dades i l'anonimat. S'ha d'annexar el full d'informació al pacient i el consentiment informat, si s'escau.

Exemple resumit de l'apartat de consideracions ètiques:

S'informarà als participants de l'estudi sobre els objectius del mateix i sobre les intervencions vinculades a la participació en ell: número de visites o sessions, proves complementaries, informació de resultats, etc. Se li entregarà un full informatiu detallant per escrit aquesta informació, i se li sol·licitarà el consentiment informat que caldrà que signi per poder participar en l'estudi.

S'assegurarà la confidencialitat i anonimat de les dades segons les lleis estatals vigents (Llei orgànica 15/1999 de 13 de desembre, de protecció de dades de caràcter personal (LOPD)) tant a la fase d'execució com en les presentacions o publicacions que en deriven de l'estudi. El projecte estarà sota tutela del Comitè Ètic de la Investigació (CEI) de l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària Jordi Gol (IDIAP Jordi Gol) i incorporarà les seves recomanacions i suggeriments.

**En el cas dels projectes SIDIAP el primer paràgraf no és necessari.*

Fortaleses i limitacions de l'estudi

S'han d'explicar els biaixos potencials i altres problemes que poden aparèixer en dur a terme el projecte i que s'han previst per prevenir-los o avaluar el seu impacte sobre els resultats. És important justificar que aquests no tenen per què modificar els resultats o que és inevitable que es produeixin. En el cas que els [biaixos](#) afectin el resultat, cal explicar la direcció del biaix i, si és possible, la magnitud del mateix.

*Recomanació **RECORD**: Explicar les implicacions del fet d'haver treballat amb dades que originàriament no han estat recollides per respondre a la pregunta plantejada en l'estudi. (alguns exemples: biaix de classificació diferencial, confusors no mesurats, valors perduts, canvi d'elegibilitat amb el temps).*

Pla de treball

Es tracta d'un cronograma en què s'especificaran les tasques que es realitzaran durant l'estudi i qui les realitzarà. El pla ha de ser realista i tindrà en compte les possibles demores.

En projectes de diversos anys d'evolució s'indicarà quan es preveu assolir els objectius parcials. S'ha d'adaptar a la durada prevista de la convocatòria a què es presenti l'estudi.

Experiència de l'equip investigador

Se sol·licita informació sobre l'experiència de l'equip investigador en els últims cinc anys i la rellevància de les seves contribucions científiques prèvies en general i en relació amb el tema de la proposta: projectes (estatals o internacionals), publicacions, participació en xarxes/plataformes acreditades, etc.).

El perfil dels components de l'equip ha de ser el més adequat a la natura i temàtica del projecte.

Aplicabilitat i utilitat pràctica dels resultats

Explicació de l'impacte clínic o utilitat pràctica dels resultats en relació amb la salut (destinatariis concrets o potencials que es poden beneficiar dels resultats de la realització del projecte). També s'ha d'especificar la rellevància científica de la recerca (originalitat, capacitat de millorar problemes específics o de produir avenços significatius) i la magnitud de la seva aplicabilitat sanitària. Haurà d'incloure's el pla de difusió i de publicació de resultats (impacte bibliomètric) així com els productes de transferència i innovació que poguessin produir-se.

Mitjans disponibles per a la realització del projecte

Descripció detallada dels recursos humans i materials ja disponibles per a l'execució del projecte.

Pressupost sol·licitat

Haurà de determinar-se amb la més gran exactitud possible i hi inclourà tots els recursos necessaris per a la correcta execució del projecte. Intentar utilitzar un full de càlcul per al seu disseny i evitar errors de càlcul.

L'import total haurà d'ajustar-se a la quantia establerta per la convocatòria. Els conceptes a incloure dependran de cada convocatòria però generalment es divideix en els següents apartats:

- **Personal:** el personal necessari per a la realització del projecte, segons categories i temps de contractació.
- **Béns i serveis:** equipament, material fungible, serveis científicotècnics, proves de laboratori, exploracions, qüestionaris, subcontractacions, cost de l'assegurança en assaigs clínics, despeses de farmàcia, despeses de publicació, missatgeria, etc.
- **Viatges i dietes:** assistència a congressos segons el pla de difusió, reunions de coordinació, viatges i dietes del personal contractat, etc.

Justificació de l'ajuda sol·licitada

S'ha d'explicar de manera detallada, concepte per concepte, els motius pels quals es sol·liciten els diferents ítems del pressupost. No es pot deixar res per sobreentès.

** Per la estimació del cost d'extracció de dades **SIDIAP**, així com la seva justificació, si us plau contactar amb SIDIAP (sidiap@idiapjgol.info).*

Annexos

S'acostuma a incloure el consentiment informat i full d'informació al participant, el full de recollida de dades i tota aquella informació complementària que hagi de ser valorada per l'avaluador.

Per **SIDIAP es recomana l'ús d'annexos per incloure el llistat de codis que s'utilitzaran per a la definició de l'exposició (ATC per a medicaments) i per els problemes de salut (CIE-10).*