

El sistema de manejo de datos en los estudios de investigación: métodos y guías

The data management system in research studies: methods and guidelines

Adriana Pérez M.⁽¹⁾; Carlos Andrés Cáceres R.⁽²⁾

RESUMEN

La planeación del sistema de manejo de datos en estudios investigativos es evaluada a través de diferentes aspectos. Inicialmente, se delimitan las funciones del centro coordinador del procesamiento de los datos y su relevancia en todas las fases del estudio, destacando la necesidad de una clara y continua comunicación entre los centros, con el objetivo de minimizar los desvíos al protocolo y al cronograma de actividades pre-establecido. Los diversos componentes del sistema de manejo de datos son presentados, incluyendo la selección de software y hardware, la presentación de procedimientos para el aseguramiento de la calidad de la información y el monitoreo. Por último, se presentan algunas guías acerca de la preparación de la base de datos para el análisis y la adecuada documentación del proyecto. Aunque este sistema se presenta en forma general, puede ser aplicado a estudios realizados en un solo centro.

Palabras clave: centros coordinadores, ensayo clínico, hardware, software, manejo de datos, monitoreo, validación, grabación, recolección, auditoría, errores, integridad de los datos.

SUMMARY

The planning of the data Management system in research Studies is evaluated from different aspects. Initially, we delimited some functions and specified its relevant role during all study phases, from the data processing coordinating center point of view. We emphasized over the importance of a close and routinely communication between centers in order to assure minimum deviations from protocol and calendar established. Several components to this system are presented including software and hardware considerations, data quality assurance procedures and monitoring. Finally, we presented some guidelines regarding data base preparation for analysis and adequate documentation of the project. Although this system is presented in general context, it could be applied to research studies on a single center.

Key words: Centers, coordinators, clinical trial, hardware, software, data management, monitoring, record, data collection, data analysis.

INTRODUCCIÓN

Cuando se planea el desarrollo de una investigación clínica, se hace necesario introducir los requisitos necesarios no sólo desde la parte conceptual del

proyecto, sino también desde el punto de vista del manejo de los datos y las actividades de coordinación del mismo, con el fin de asegurar el éxito de la investigación.

(1) Profesora asociada, Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Pontificia Universidad Javeriana y Profesora Asistente, Departamento de Matemáticas y Estadística, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, D.C., Colombia.

(2) Asistente de Investigación en Estadística. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, D.C., Colombia.

Correspondencia: Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Cra 16A N° 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, Colombia. *Telefax:* (571) 623 18 68 - 623 18 03

Reimpreso de: *Rev. Colomb. Neumol.* 2008; 11(2): 126-133.

Usualmente, las investigaciones clínicas se desarrollan bajo la estructura de estudios multicéntricos, donde su interés primario es plantear un esfuerzo colaborativo que involucra más de un centro independiente en las funciones de reclutamiento y seguimiento de los individuos para el estudio. Un estudio multicéntrico permite a los investigadores, con intereses y capacidades similares, trabajar en conjunto en un problema común.

Los estudios multicéntricos no sólo requieren centros clínicos para reclutar pacientes, sino también centros para realizar actividades especializadas como lectura de electrocardiogramas, pruebas de laboratorio, angiogramas o rayos X, placas de patología, distribución de las drogas del estudio, etc.

Los estudios multicéntricos son más difíciles de desarrollar y más costosos que los estudios en un solo centro. En algunas circunstancias son los que tienen menor recompensa académica, debido al hecho de compartir créditos entre muchos investigadores. En efecto, muchos ejemplos han sido presentados indicando la importancia y la necesidad de esfuerzos colaborativos muy bien diseñados para alcanzar investigación clínica de la más alta calidad (1).

Existen varios tipos de estudios multicéntricos y de ello depende la complejidad de la organización y la operacionalidad del procesamiento de los datos. Se puede tener un solo estudio evaluando una sola enfermedad; o un estudio dentro de una sola especialidad, o también pueden ser múltiples estudios de una sola enfermedad, o múltiples estudios sobre múltiples enfermedades, o un solo estudio de múltiples enfermedades.

Dentro de cualquiera de estos tipos de estudios multicéntricos un grupo debe ser establecido como responsable de la organización, coordinación y desarrollo de todas las fases del estudio desde el punto de vista de manejo de la información, desde la planeación, pasando por el reclutamiento de los sujetos, el seguimiento de los individuos hasta el análisis y la publicación de los resultados en forma integral con los centros y los comités. Algunas investigaciones hacen uso de consultores bioestadísticos para cubrir esta necesidad y, en otras circunstancias, es necesario todo un equipo llamado centro coordinador del procesamiento de los datos (CCPD).

Las actividades desarrolladas por este CCPD pueden variar no excluyentemente, desde la evaluación de la factibilidad del estudio y estandarización del protocolo, la responsabilidad de la implementación del mismo, la aleatorización de los individuos, el entrenamiento, el reclutamiento de los sujetos, la recolección

y calidad de los datos, el monitoreo, la continua comunicación con cada uno de los centros, la digitación y la depuración hasta el análisis de los datos.

El CCPD ayuda a los investigadores principales a identificar y a solucionar, coordinadamente, dificultades potenciales en problemas nuevos que siempre surgen. Esto es particularmente en estudios de gran tamaño, complejidad y con un número muy grande de investigadores, con diferentes antecedentes e intereses. De donde se sigue que si la comunicación entre los centros es vaga o inadecuada, el estudio puede rápidamente deteriorarse.

El CCPD, a su vez, utiliza un sistema para el manejo del proyecto o proyectos involucrados.

Existen diferentes formas de este sistema y una buena implementación del mismo garantiza el buen desarrollo del estudio, así como la validez de sus datos y, por ende, sus resultados. Realizar una descripción del sistema para el manejo de datos en un estudio multicéntrico y los componentes involucrados, es el objetivo principal de este artículo.

GENERALIDADES

El sistema de manejo de los datos es un conjunto de procedimientos y personas a través de la cual la información es procesada. Involucra la recolección de los datos, su manipulación, almacenamiento y recuperación de la información (2).

Uno de los principales objetivos de un sistema de manejo de los datos es asegurar su alta calidad, donde la variabilidad de ellos provenga del fenómeno de estudio y no del proceso de recolección. También involucra la precisión de los datos y un análisis adecuado e interpretable de los mismos. El sistema debe contar con la flexibilidad para responder a los cambios en el protocolo, en los instrumentos y en los miembros del equipo. Su simplicidad permite reducir los errores de personas esenciales, ofreciendo un sistema simple y fácil de aprender e implementar.

El sistema de manejo de los datos puede ser centralizado o distribuido. En el centralizado, los diferentes centros envían los formularios al CCPD, siguiendo un cronograma y el CCPD se encarga del procesamiento, mientras que en el distribuido, se tiene una labor de digitación de los datos en cada centro para su posterior reporte al CCPD.

Los sistemas más actualizados utilizan el escáner óptico el cual permite leer los datos del instrumento y automáticamente alimentar la base de datos mediante el uso de software especializado, por ejemplo

TELEFORMR (3). Este sistema requiere menor tiempo para el proceso de recolección de los datos y provee menor revisión de los errores, que el sistema tradicional de digitación de los datos (4).

Algunos de los sistemas requieren implementación de herramientas adicionales como protección con código de entrada a los datos, lógica de aleatorización de los grupos del estudio, opciones de menú, copias de seguridad de los datos y la distribución de los mismos a través de diferentes equipos. Otros sistemas permiten revisar el proceso, reportar eventos poco confiables, generar reportes de la integridad y del estado de los datos y proveen información actualizada de los puntos críticos para el análisis.

COMPONENTES DEL SISTEMA

Dirección del Centro Coordinador del Procesamiento de los Datos

En los proyectos de investigación, el soporte estadístico ha sido de vital importancia, no sólo como directores de los CCPD, sino también como líderes de los proyectos. Epidemiólogos o individuos con similar entrenamiento en investigación cuantitativa pueden complementar o desarrollar papeles similares dentro del CCPD.

Independientemente, el director del CCPD debe asistir en la definición de los objetivos del estudio, desarrollar o definir los métodos y procesos, estimar el tamaño de la muestra necesario e identificar los datos a ser recolectados. El equipo integral describe el plan de análisis durante la fase de planeación, incluyendo un plan para los datos, la seguridad, el monitoreo de los datos y los análisis interinos cuando sean necesarios.

El trabajo coordinado y en grupo, donde se tenga la posibilidad de intercambio de ideas y opiniones acerca de la implementación e interpretación del diseño del estudio, es invaluable. El director del CCPD está a cargo de la planeación y la ejecución de la consistencia del proyecto, como una fase esencial en la implementación del protocolo, en el proceso de recolección de los datos y en el momento de la toma de decisiones durante el desarrollo del mismo. Además, ayuda en la identificación de los límites del sistema y la cantidad de datos a recolectarse dentro del mismo según los objetivos propuestos.

Las líneas de autoridad y de responsabilidad dentro del sistema necesitan estar claramente definidas y las personas encargadas disponibles; por ejemplo, una persona específicamente autorizada para realizar los cambios en las bases de datos computarizadas.

Estandarización de los instrumentos de recolección

Debido a la gran cantidad de información a tenerse en cuenta sobre cada participante en una investigación, es necesario disponer de uno o unos instrumentos estandarizados de recolección (cuestionarios, formatos, etc) y mayor atención si van a ser utilizados en más de un centro. Decididamente, los instrumentos estandarizados sirven de guía en el proceso de recolección de los datos, en la organización de la grabación de los mismos de una manera coherente y consistente e indudablemente influencia el significado de la información recolectada y de la forma en que puede ser procesada y analizada (5).

Los instrumentos estandarizados pueden tener diversas formas y estilos dependiendo de la cantidad y el tipo de variables para el cual está diseñado, pero deben contar con especificaciones de sencillez, claridad, neutralidad y sin ambigüedad. El instrumento debe ser concordante con los objetivos del estudio y esto se refleja directamente en la cantidad de preguntas incluidas. Una descripción detallada y completa de diversos instrumentos de recolección para ensayos clínicos, así como guías para su diseño pueden encontrarse en la literatura (6,7).

En algunas circunstancias, se adoptan algunos instrumentos disponibles en la literatura, en otros casos se adaptan y en otros casos se desarrollarán; cada uno tiene sus ventajas y sus desventajas; sin embargo, cualquiera de los dos pueden contener preguntas abiertas o cerradas (8,9). Al mismo tiempo, se debe estar pensando en la interacción entre el diseño del instrumento de recolección y el diseño de la base de datos, esta fase es fundamental e imposible de evitar. Cada pregunta considerada en el instrumento debe reflejar la información a utilizarse, esté presente en forma electrónica o en papel.

La prueba piloto

Como consecuencia de la estandarización del cuestionario, una vez construido un primer bosquejo del mismo, se debe proseguir con su prueba piloto con el fin de detectar su factibilidad, la consistencia del contenido, el formato, los tipos de respuestas, el sistema de identificación de los individuos (centros o zonas), la duración del cuestionario, el sistema de codificación, los problemas en los filtros (saltos) de las preguntas, posibles fuentes de mala interpretación y propuestas de mejoría.

Igualmente, la prueba piloto permite evaluar el sistema de manejo de los datos, por ejemplo, la coordinación de las entrevistas, la repetición de las llamadas o de las visitas, la coordinación con otras fuentes, etc.

Soporte computacional y de programación

Muchos de los CCPD enfrentan decisiones acerca de la actualización, la compra o el alquiler de equipo y software para la investigación clínica de interés. Una ventaja es tener la independencia en la selección del uso del equipo y del software y, principalmente, tener la flexibilidad de la creación del sistema que mejor se ajuste a las necesidades del proyecto. Estas decisiones están influenciadas por el sistema de procesamiento seleccionado, ya sea el centralizado o el distribuido.

Usualmente, la selección del tipo de software incluye paquetes de manejo de bases de datos y lenguajes de programación: para el análisis estadístico, para la entrada de los datos, para el reporte de los datos, para el manejo de las gráficas, procesadores de texto, hojas electrónicas, para la presentación de diapositivas y para la generación de los instrumentos de recolección (10).

De igual manera, la selección del hardware depende del soporte institucional a cada una de las plataformas (PC bajo Windows, Windows NT, Unix, etc), como también de las transferencias a realizarse entre ellas.

Dentro de los principales criterios para la selección del software se encuentran: la disponibilidad de funciones de entrada de datos, de diferentes niveles de acceso de los usuarios (claves/restricciones) a la información, de opciones de doble digitación de los datos y sus posteriores comparaciones, de soporte técnico, diferentes interfaces de comunicación para diferentes niveles de usuarios, de un amplio rango de herramientas para facilitar el proceso de la programación, el mantenimiento y el diseño del sistema: facilidad de desarrollar pantallas de entrada de datos y de programas, de modificación de los mismo, de conversión de los datos a otros formatos requeridos; ofrecer acceso simultáneo de lectura, escritura y procesamiento de la información; contar con herramientas para la recuperación y la seguridad de la información, posibilidad de una representación aceptable de los valores faltantes; flexibilidad del manejo de varios tipos de instrumentos y tamaños y ofrecer un uso completo y fácil de la documentación de la información.

Todos estos actores deben evaluarse con respecto al costo efectivo de sus funciones, al precio y la capacidad de retornar y guardar la cantidad de información estimada en un tiempo adecuado. Sin embargo, la mejor estrategia es seleccionar el software y el hardware que minimice la frecuencia de las conversiones a realizarse entre ellos.

La implementación computacional del sistema incluye el diagrama de flujo de la información entre si-

tios, las fechas de implementación, el proceso de grabación, las vías de comunicación, el proceso de validación y de corrección, la seguridad del sistema, la cantidad de información a recolectarse, la duración del proceso de grabación, el número de campos, el número de estudios simultáneos, la flexibilidad a los cambios en el protocolo, las limitaciones en software, hardware y espacio en cada uno de los centros y el tiempo entre las entregas en papel o en medio magnético al CCPD.

Igualmente, debe contar con un cronograma de actualización bajo el sistema centralizado y distribuido. Para ello, se recomienda incluir pasos donde se adicionan los datos en bloques, creando una base de datos central, a la que se han de adicionar las bases de datos temporales, digitadas a lo largo de cierto lapso de tiempo (una semana, un mes, etc.) y se recomienda negar la salida del sistema ante instrumentos parcialmente digitados.

Entrenamiento de encuestadores

Las habilidades de los encuestadores o recolectores pueden tener un impacto sustancial sobre la calidad de las respuestas, de allí se evidencia la necesidad de ofrecerles un entrenamiento con instrucciones precisas donde se incluya entre otros: los objetivos del estudio, la visión global del proceso de recolección, las cuestiones éticas del mismo, elementos técnicos (por ejemplo, técnica de selección de la muestra), la importancia de la información completa, la importancia de no inducir las respuestas y la elaboración de reportes de seguimiento.

Esta capacidad requiere de la preparación de los materiales y manuales de diligenciamiento de los instrumentos usados y puede realizarse en forma personal, en grupos, usando videos, con prácticas supervisadas, con tutoriales computarizados, etc.

Control de calidad

El sistema utilizado por el CCPD debe implementar procesos de control de calidad de la información desde varios enfoques. Primero, mediante la certificación del entrenamiento del personal involucrado; segundo, manteniendo una documentación adecuada de todos los aspectos del protocolo y garantizando su acceso o disponibilidad en cada uno de los centros participantes; tercero, manteniendo los instrumentos de recolección de forma apropiada; cuarto, asegurando la consistencia de la información y finalmente, como quinto, contar con un sistema periódico de generación automatizada de las visitas, reuniones, etc. (11,12).

A continuación se hará énfasis en el cuarto enfoque, donde para asegurar la calidad de la información debe revisarse cualquier método o procedimiento de la recolección, el procesamiento, o el análisis de los datos del estudio, con el objetivo de mantener su validez; algunas sugerencias son:

- Elaboración de libros de códigos de las preguntas de los instrumentos usados.

- Codificación de un instrumento con el fin de probar el manual de codificación y/o post codificación.

- Revisión inicial de los instrumentos antes de su digitación, con el fin de detectar falta de información, falta de legibilidad de la información o de respuestas no pertinentes.

- Mantenimiento de la guía de seguimiento de los formatos.

- Mantenimiento de listados con los números de identificación en los formatos de seguimiento, para evitar la duplicación de los instrumentos de recolección.

- Duplicación del proceso de digitación como un medio de detección de errores (13-15).

- Detección de respuestas fuera de rango, inconsistentes o faltantes, por medio de programas de validación integrados durante la entrada de los datos.

- Contabilización del tiempo de recolección y grabación de los datos.

- Generación de reportes periódicos del avance del procesamiento de la información.

- Evaluación de la concordancia de los resultados de laboratorio, rayos X, etc.

- Evaluación de los algoritmos para asegurar la consistencia del programa fuente utilizado.

- Realización de una auditoría de la información, a través de la selección de una muestra aleatoria de formularios ya procesados, con el fin de verificar su información, contra aquella almacenada en la base de datos.

- Realización de distribuciones de frecuencia univariadas, bivariadas, estadísticas descriptivas de medidas de tendencia central y variabilidad y gráficos, con el fin de obtener una revisión global de la estructura de los datos y observar patrones adicionales de inconsistencia.

- Detección de errores de transcripción de la información. El problema mayor se genera cuando no son visibles, por ejemplo, el valor de presión sistólica del

paciente es 120 pero se digitó 130. Esto generaría sesgos de mala clasificación y puede tener un impacto grave si este tipo de errores aparecen en una proporción sustancial de las observaciones.

La figura 1 representa un esquema donde se muestra parte del proceso de evaluación de la consistencia de la información para el aseguramiento de su calidad. Pueden existir otros esquemas, pero el presentado es el comúnmente usado.

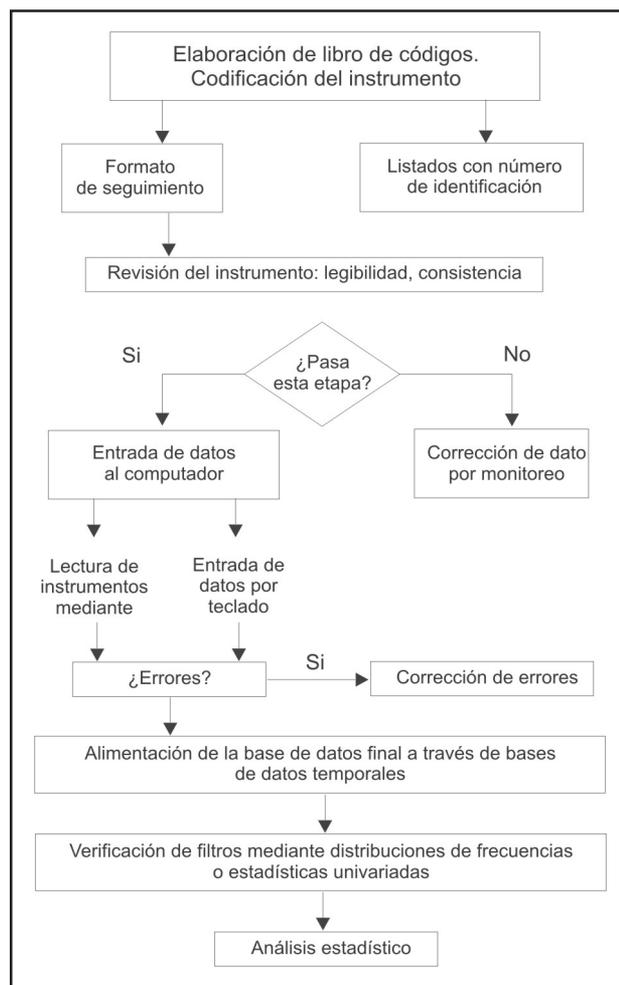


Figura 1. Esquema del proceso de evaluación de la consistencia de la información.

Seguridad

Esta sección hace referencia a tres componentes: primero, al acceso interno de los datos; segundo, al acceso externo de los datos; y tercero, a la protección contra posible destrucción malintencionada de los datos, los equipos o el sistema.

El primer componente usualmente se puede resolver otorgando códigos de acceso a las actividades autorizadas de cada individuo. El segundo componente se resuelve asignando cuentas individuales con códigos de acceso en el sistema; después de terminado el estudio se pueden cambiar o cancelar esas cuentas. Si el acceso se realiza vía modem, generar un código adicional para dar acceso, etc.

El tercer componente se puede evitar manteniendo computadores, terminales, impresora y escáner, en zonas físicamente seguras; contar con disponibilidad de copias de seguridad en cinta de los datos externamente (contratación de empresas especializadas en vigilancia de la información magnética) e internamente actualizadas con periodicidad; mantener duplicados de las bases de datos; microfilmear los formularios de recolección; contar con la disponibilidad de software para detección y remoción de virus y disposición de sistemas de refrigeración de los equipos a temperaturas adecuadas.

Monitoreo

El monitoreo inicia con el aseguramiento de que la fase recolección de los individuos y los datos sea posterior a la instalación del software y el hardware, a la terminación de las sesiones de entrenamiento y la finalización del manual de operaciones.

El monitoreo de un sistema centralizado requiere controles adicionales incluyendo un método para mantener el inventario de los instrumentos y otros materiales del estudio (16,17).

Los individuos encargados del monitoreo deben ser personas altamente motivadas y familiarizadas con todos los aspectos del protocolo, aconsejablemente con juicios maduros y con buenas relaciones interpersonales. El monitoreo también contempla la supervisión de los recolectores desde el inicio del estudio y a grandes rasgos implica:

- Visitas periódicas a los centros para observar las operaciones y revisar la consistencia y la calidad de los datos enviados.
- Identificación de las deficiencias y las fortalezas del sistema de manejo de los datos y su respuesta al cambio.
- Implementación de un formato de seguimiento de la información (16,17).
- Verificación del uso de los instrumentos estandarizados a través del tiempo.
- Auditoría de la base de datos contra los documentos fuentes (por ejemplo, historias clínicas).

- Reportes periódicos del comportamiento de los centros con respecto al protocolo. Estos informes son útiles para detectar diferencias en las tasas de reclutamiento, en indicadores de cumplimiento y de calidad de la información (18).

- Verificación de la adherencia de los participantes al protocolo.

Implementación de acciones correctivas de los problemas identificados, las fuentes de error y los retrasos en el cronograma pre-establecido con sus fechas correspondientes de detección y corrección.

- Detección de omisiones en los datos o materiales al CCPD, fraude en la información enviada o cambios no documentados a la base de datos central.

- Revisión o rediseño del sistema, los procesos y la documentación con la necesidad de facilitar la exactitud y el cumplimiento de los instrumentos en el tiempo estimado.

Preparación de los datos para análisis

La información global quedará compuesta por una o múltiples bases de datos disponibles para el análisis y consiste de toda la información codificada, digitada y validada en medio magnético. Esta(s) base(s) de datos se conocen comúnmente como la base de datos de análisis. Allí cada individuo debe contar con un único número de identificador y sistema de chequeo de los identificadores entre instrumentos relacionados.

Cada base de datos debe contar con la variable conocida como «llave», esta variable permite establecer la relación entre los diferentes instrumentos en un estudio específico y permite enlazar toda la información de forma integral. Por ejemplo, si se cuenta con un estudio de individuos en viviendas de ciudades, se necesita un identificador de la información de las ciudades; dentro de la base de datos de la información de las viviendas, se cuenta con la «llave» ciudad, y la base de datos de la información de los individuos cuenta con las «llaves» ciudad y vivienda a la cual pertenecen.

En este momento se deben aplicar los criterios preestablecidos para el análisis, por ejemplo, implementación de métodos de imputación de valores faltantes (19-21), de herramientas para la detección de valores influenciales, de herramientas para la transformación de las variables según supuestos estadísticos (22) o de definiciones clínicas, realización de manejos previos para la validación de escalas (23) y, finalmente, la realización de análisis adecuado y planeado (24).

Documentación y terminación del proyecto

La documentación es una actividad difícil de mantener actualizada ante las prioridades urgentes del sis-

tema. Sin embargo, es esencial y es uno de los procesos que no es fácil de reconstruir después de haberse realizado. Por tanto, es importante documentar las reuniones con los comités y los investigadores; inicia con los objetivos y los métodos a discutirse, una cronología de los eventos y las actividades del proyecto, las actividades de recolección, el compendio de los instrumentos de recolección, el listado y la descripción de las intervenciones aplicadas, así como también de las conclusiones obtenidas y todos los análisis realizados.

Parte de la documentación también implica la publicación de los resultados del estudio y/o la distribución de las bases de datos a cada uno de los centros participantes.

Como documentación intrínseca se tienen los cambios realizados a la base de datos originalmente obtenida y que, finalmente, conforman la base de datos de análisis. Usualmente, esta documentación está compuesta por comentarios hechos en el programa del tipo de errores detectado en la digitación o en inconsistencias en el rango de la observación; también se documenta la generación de variables auxiliares o finales que permitan el análisis necesario. Así, este programa de modificaciones transforma la base de datos original en la base de datos de análisis.

Se recomienda documentar los programas con un identificador único, título del proyecto, breve descripción del programa, el archivo de entrada y el archivo de salida, las dependencias entre archivos, la fecha de creación, la fecha de desarrollo y el analista a cargo de las modificaciones.

CONCLUSIONES

El diseño del sistema de manejo de información para un estudio multicéntrico es una tarea que exige un amplio conocimiento de las diferentes fases del mismo. Se requiere tener una visión global del flujo de datos, para así poder llevar a cabo una planeación que conlleve a un manejo adecuado y de alta calidad de la información generada por el estudio. Es por ello que el diseño de dicho sistema debe ser asumido por un grupo especializado (CCPD), en donde las diferentes perspectivas puedan contribuir a todos los componentes mencionados.

De otra parte, la investigación clínica no es ajena al vertiginoso desarrollo de las herramientas computacionales y, por lo tanto, la decisión de cuáles de ellas adquirir e implementar en un determinado estudio, debe hacerse basada en un examen concienzudo y crítico de las opciones disponibles, teniendo en cuenta factores como su costo, su capacidad, el manejo y los requisitos propios del estudio.

El CCPD tiene, entre otras, como funciones, dar asistencia en la definición de los objetivos del estudio, desarrollar o definir los métodos y procesos, estimar el tamaño de la muestra necesario, identificar los datos a ser recolectados, estandarizar los formularios y, en general, de toda la información que se maneja a través de los diferentes centros. Igualmente, planear las estrategias de aseguramiento de calidad y de seguridad de la información a ejecutarse de forma periódica y con estricto cumplimiento, para valorar sus resultados a corto plazo.

Un sistema de manejo de información adecuadamente articulado y basado en el respeto profesional y la intercomunicación del personal implicado en todo el proceso, es garantía del éxito final del estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Levin WC, Fink DJ, Porter FS, Hall TC, Loeb V Jr. Cooperative clinical investigation: a modality of medical science. *JAMA* 1974; 227: 1295-6.
2. Schoenbach VJ, Arrighi HM. Data management and data analysis, 1994. No publicado.
3. Telefor. Basic script reference guide for teleform 5. Cardiff software, Inc. 1997. San Marcos, California.
4. McFadden ET, Lopresti F, Bailey LR, Clarke E, Wilkins PC. Approaches to data management 1995; 16: S30-S65.
5. Hosking JD, Newhouse MM, Bagniewska A, Hawkins VS. Data collection and transcription. *Control Clin Trials* 1995; 16: S66-S103.
6. Spilker B, Schoenfelder J. Data collection form in clinical trials. New York, Raven press, 1991.
7. Wright P, Haybittle J. Design of forms for clinical trials (tres partes). *British Medical Journal* 1979; 529-30, 590-2, 650-1.
8. Bourque LB, Clark VA. Processing data. The survey example. Sage publications. London, 1992.
9. Converse JM, Presser S. Survey questions. Handcrafting the standardized questionnaire. Sage publications. London, 1986.
10. Blumenstein BA, James KE, Lind BK, Mitchell HE. Functions and organization of coordinating centers for multicenter studies. *Control Clin Trials* 1995; 16: S4-S29.
11. Gassman JJ, Owen WW, Kuntz TE, Martin JP, Amoroso WP. Data quality assurance, monitoring and reporting. *Control Clin Trials* 1995; 16: S104-S36.
12. Kanatterud GL, Rockhold FW, George SL, Barton FB, David CE, Fairweather WR, Honohan T, Mowery R, O'neil R. Guidelines for quality assurance in multicenter trials: a position paper. *Control Clin Trials* 1998; 19: 477-93.
13. Day S, Fayers P, Harvey D. Double data entry: What value, what price? *Control Clin Trials* 1998; 19: 15-24.
14. Gibson D, Harvey AJ, Everett V, Parmar MK. Is double data entry necessary? The HCART trials. *Control Clin Trials* 1994; 15: 482-8.
15. Reynolds-Haertle RA, McBridge R. Single vs double data entry in CAST. *Control Clin Trials* 1992; 13: 487-94.

16. IC International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Guideline for good clinical practice. ICH Secretariat. Geneva, 1996.
17. Meinert CL. Clinical trials and treatment effects monitoring. *Control Clin Trials* 1998; 19: 512-22.
18. McBride R, Singer SW. Interim reports, participant closeouts and study archies. *Control Clin Trials* 1995; 16: S137-S67.
19. Rubin DB. Multiple imputation for nonresponse in surveys. John Wiley & Sons. New York, 1987.
20. Multiple imputation after 18 years. *Journal of the American Statistical Association* 1996; 91: 473-89.
21. Schafer JL. Analysis of incomplete multivariate data. Chapman y Hall. Londres, 1997.
22. Mandasky a. Prescriptions for working statisticians. Springer Verlag. New York, 1988.
23. Streiner DL, Norman GR. Health measurement scales. A practical guide to their development and use. Segunda edición. Oxford University Press. Oxford, 1995.
24. McKinney WP, Young MJ, Hartz A, Lee MB. The inexact use of Fisher's exact test in six Major Medical Journals. *JAMA* 1989; 261: 3430-3.