

# Conducción apropiada de un estudio de investigación: la clave para el éxito de un buen diseño

*Conducting a research study adequately: the key to the success of a good design*

María Ximena Rojas<sup>(1)</sup>

---

## RESUMEN

Existe gran cantidad de literatura sobre los métodos de conducción de un estudio de investigación en el área clínica, en ella se destaca la importancia de la conducción del estudio para el logro de los objetivos. La tarea del coordinador de una investigación incluye un gran número de funciones a lo largo de ella.

El coordinador del estudio tiene la principal responsabilidad de trabajar con los investigadores y con el grupo encargado de la recolección, para asegurarse que cada etapa de la investigación se realice con el más alto nivel de calidad.

Las funciones del coordinador se dividen en tres etapas básicas. 1. Durante el desarrollo del protocolo: realizar con anterioridad el presupuesto financiero de planeación, recolección, procesamiento y análisis, de acuerdo con los recursos disponibles; realizar la identificación de la población blanco, la escritura del protocolo y la elaboración de manuales de procedimientos y formas de recolección de información. 2. Durante la recolección de la información: realizar la selección y el entrenamiento de las personas que realizarán esta tarea; realizar un estudio piloto para evaluar instrumentos de recolección, técnicas de muestreo y viabilidad del protocolo; coordinar la recolección de la información y visitar periódicamente cada centro de investigación con el fin de evaluar el desarrollo de la investigación y la veracidad de los datos. 3. Durante el proceso de los datos y análisis de los mismos: revisión de formas de recolección, seguimiento del proceso de digitación, verificación y análisis de los datos, coordinación de los informes y presentación de resultados.

Palabras clave: investigación, diseño de investigación, metodología de investigación, selección de población, recolección de datos.

## SUMMARY

There are many Publications about how to conduce a clinical research; all of them identify the monitoring as a most important action in order to accomplishment the study objectives.

This literature review shows the main ones to have good clinical research development. Monitor functions include a three main steps during the study develop. 1 During the designing of the clinical research: protocol, to define the study budget, establishing the exclusion and inclusion criteria and acquiring the study subjects, define probability of sampling. 2. During the data collection and management: program the interviewers training, designing the training manual, and data collection forms, monitoring the data collections visiting different investigator centers. 3. During data process and analysis: the monitoring need to check all data collection forms looking for errors and planning the data entry and analysis with the statistics. Also the monitor helps in the preparation of manuscript and data published.

Key words: study design, study subjects, clinical trials, collection.

---

(1) Enfermera, Pontificia Universidad Javeriana. Profesora, Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

**Correspondencia:** Asociación Colombiana de Neumología y Cirugía de Tórax, Cra 16A Nº 80 - 74 Oficina 404 Bogotá, Colombia. Telefax: (571) 623 18 68 - 623 18 03

Reimpreso de: *Rev. Colomb. Neumol.* 2008; 10(4): 267-273.

## INTRODUCCIÓN

La conducción de un estudio de investigación en el área clínica es de gran importancia para el buen desarrollo del estudio y para el logro de los objetivos propuestos. El grupo investigador debe escoger una persona, profesional de la salud, que se encargue de conducir el estudio desde su inicio hasta el final; esta persona será el monitor o coordinador del estudio y su principal responsabilidad será trabajar con los investigadores y con el grupo encargado de la recolección de pacientes e información, para asegurarse que cada etapa de la investigación se realice con el más alto nivel de calidad (1).

Las funciones del coordinador del estudio se pueden dividir en tres etapas básicas: 1. Durante el desarrollo del protocolo y presupuesto. 2. Durante la recolección de la información y 3. Durante el proceso de los datos y análisis de los mismos. Así la coordinación abarca desde la identificación de la población blanco y de estudio (muestra), hasta la interpretación de los datos recolectados, pasando por la realización de instrumentos de recolección, selección y entrenamiento de recolectores de datos, seguimiento del proceso de recolección en los diferentes centros de investigación y colaboración en el proceso de los datos.

En este artículo se revisarán las principales funciones generales para los estudios clínicos transversales y de cohorte; la coordinación y monitoria de los experimentos clínicos controlados incluye otra serie de acciones específicas, que serían motivo de una revisión adicional para esta clase de estudios.

El propósito de esta revisión es introducir a los clínicos, investigadores y asistentes de investigación en las pautas básicas necesarias para conducir eficazmente sus proyectos de investigación, con la calidad debida en el seguimiento de las variables a evaluar.

La Tabla 1 muestra la clasificación por etapas de las funciones del coordinador de un estudio de investigación. En el presente artículo revisaremos cada una de ellas.

### ACCIONES DE COORDINACIÓN DURANTE EL DESARROLLO DEL PROTOCOLO

La coordinación de un estudio clínico comienza una vez el investigador ha establecido la pregunta de investigación y trazado el plan del estudio (protocolo de la investigación). Durante esta etapa, el coordinador debe trabajar junto con los investigadores en el diseño del estudio, la identificación de la población blanco, la escritura del protocolo y la elaboración de manuales de procedimientos, así como en la estructuración de las formas de recolección de información (2).

**Tabla 1.** Funciones del coordinador de un estudio de investigación, de acuerdo con las etapas de esta.

<p><b>Coordinación durante el desarrollo del protocolo</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Participar en el diseño del estudio y elaboración del protocolo y presupuesto.</li> <li>- Identificación de la población blanco.</li> <li>- Elaboración de manuales de procedimientos y funciones.</li> <li>- Estructuración de formas de recolección (instrumento).</li> </ul> <p><b>Actividades durante la recolección de datos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Selección y entrenamiento de auxiliares de recolección.</li> <li>- Coordinación y realización de estudio piloto.</li> <li>- Adecuaciones necesarias al instrumento y/o protocolo según datos y experiencias del piloto.</li> <li>- Iniciación del estudio</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Identificación de las fuentes de reclutamiento.</li> <li>2. Seguimiento de la tasa de reclutamiento.</li> <li>3. Adopción de estrategias para mantener o mejorar la tasa de reclutamiento.</li> </ol> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Coordinación y seguimiento del proceso de recolección.</li> </ul> <p><b>Actividades durante el proceso y análisis de datos</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Revisión de formas de recolección.</li> <li>- Establecer forma de seguimiento de datos.</li> <li>- Colaborar en la interpretación y análisis de datos.</li> <li>- Coordinar reuniones y presentación de resultados a los estamentos financiadores y el comité asesor.</li> </ul>
---

Por otro lado, es necesario realizar con anterioridad el presupuesto financiero de planeación, recolección, procesamiento y análisis, de acuerdo con los recursos disponibles (es tarea del investigador conseguir la financiación del estudio), teniendo presente los costos de medición, cuyos estimativos deben basarse en cotizaciones reales y acordes con el mercado del momento. Los costos de recolección dependen directamente del tiempo requerido para la recolección de las variables que se desean medir, lo cual puede presentar variaciones; dichos costos incluyen remuneración de personal de recolección en cuanto a salario, transporte, viáticos de alimentación y de manutención, según el caso, remuneración de auxiliares de investigación y estadística, costos de materiales para investigación como papelería, impresiones, correo, costos de laboratorio (si se requiere), equipos de cómputo, etc.

## Definición de la población blanco según los objetivos del estudio

La población blanco de un estudio clínico es el conjunto de personas con características especiales, a quienes van dirigidos los resultados del estudio. La muestra es un grupo de esa población que será estudiado. La definición de la población blanco depende del evento a estudiar, así se buscará la población con las características clínicas y demográficas, geográficas y temporales donde se encuentra dicho evento.

Las características clínicas y demográficas definen la población blanco en términos generales, a todos los posibles pacientes en que se podría generalizar los resultados. Por ejemplo, todos los niños en edad escolar con asma bronquial. Las características geográficas y temporales nos ayudan a definir la población a la que tenemos mayor accesibilidad y, por tanto, mayor posibilidad de incluir en el estudio (3), es decir, niños en edad escolar con asma bronquial en la ciudad de Bogotá durante 1998.

Cuando se da comienzo al estudio y se pretende encontrar la población experimental y del estudio, se deben tener en cuenta además los grupos de edad que se contemplan en el protocolo, los criterios de inclusión y exclusión, la medida de desenlace a realizar y la estructura general del estudio. De tal manera que de acuerdo al tipo de diseño planteado por el investigador la selección de la población a estudiar debe basarse en criterios específicos de los cuales dependerá la validez de los resultados del estudio. El grupo investigador debe plantearse una serie de preguntas acerca del tipo de pacientes que requiere para el estudio y el área o tipo de población donde encontrará sujetos con las características requeridas para lograr los objetivos de la investigación (tamizaje), de tal manera debe identificar las fuentes de reclutamiento y los factores poblacionales que pueden interferir en la tasa de reclutamiento; una vez identificada esta población, se requiere realizar una prueba piloto en el mismo sitio y población donde se realizará el estudio, con el ánimo de determinar la población disponible y la posible tasa de reclutamiento en el área tamizada.

## Elaboración de manuales de procedimientos

Una vez definido el protocolo, el coordinador del estudio, en acuerdo con el investigador, debe darse a la tarea de elaborar las pautas requeridas para dar cumplimiento al mismo, las cuales se deben agrupar en un manual de funciones y procedimientos dirigidos a los monitores o coordinadores de cada centro en que se realice la investigación, así como a las personas encargadas de la misma (asistentes de recolección).

En el manual o manuales se debe dar clara información sobre los objetivos del estudio, justificación del mismo, lugar o lugares donde se desarrollará la investigación, población y muestreo, forma y procedimiento para llevar a cabo el reclutamiento de pacientes, la selección de las muestras, la recolección de la información (instructivo sobre la forma utilizada para recolección), el manejo de muestras obtenidas, así como el manejo y control que se hará para garantizar la calidad de la información recolectada y los aspectos éticos a tener en cuenta durante el estudio. Adicionalmente, contendrá la información sobre el grupo investigador y coordinador a quien debe dirigirse, ante cualquier eventualidad, durante el proceso de recolección.

Es importante que dichos manuales expliquen claramente las diferentes acciones, sin ser muy extensos ni complicados, para que puedan ser consultados con facilidad y no terminen siendo archivados dentro de los centros de investigación por su complejidad y poca funcionalidad.

## Estructuración de las formas de recolección

El primer paso en el desarrollo de las formas de recolección de datos es definir claramente, de acuerdo con el protocolo, las variables a evaluar, la relación entre ellas, cuáles requieren información adicional, cuáles variables se requieren para el análisis, no dejar variables sin medir, determinar la unidad de medida de cada una de ellas, identificar la forma y tiempo requerido para su medición.

Para la elaboración de las formas en que se recogerá la información existen múltiples formatos descritos en la literatura (4). En resumen, la forma de recolección debe constar de: a) Información general: fecha, identificación del estudio, número de formas de recolección, identificación del paciente. b) Datos sobre las variables a evaluar: esta parte varía según cada estudio y según la elección del grupo investigador puede realizarse a través de una entrevista con pregunta abierta o con un cuestionario estructurado, también puede ser de auto-llenado o ser una forma de recoger información de otros registros como historias clínicas, reportes de exámenes paraclínicos etc. Es también posible requerir la recolección de información por largos períodos de tiempo, lo que indica que las formas de registro tengan varios pasos y mayor número de hojas, cada una de las cuales debe tener la información de identificación del estudio y número de forma, así se evita el riesgo de pérdida de información. c) Herramientas que permitan la unificación de registro en la entrada de datos a las formas de recolección, así como el seguimiento ordenado de los mismos, para lo cual existen instrucciones y diferentes formas de indicadores como los de salo y orden, etc.

Ejemplo: marque X sobre la respuesta, si respondió no pase a la pregunta # 6.

Durante la elaboración de formas de recolección el coordinador debe mantener estrecho contacto con el bioestadístico y el investigador del estudio, con el fin de asegurar la medición de todas las variables requeridas para el análisis, así como de unificar criterios que faciliten el proceso posterior de los datos; la forma de recolección debe diseñarse acorde con el programa de cómputo para procesamiento que se va a utilizar y con el tipo de análisis de los datos que se requieren.

## **COORDINACIÓN DURANTE LA RECOLECCIÓN DE DATOS Y PROCEDIMIENTOS**

### **Selección y entrenamiento de auxiliares de recolección de información**

Es claro que el éxito del estudio dependerá de la calidad de la información recogida para su análisis; es por esto que la selección y el entrenamiento de las personas que realizarán esta tarea es de vital importancia.

Durante el proceso de selección de asistentes de recolección es importante determinar la motivación para participar, las expectativas laborales que tiene cada uno de los aspirantes, así como el nivel educativo que requiere el asistente para la tarea que va a realizar, la presentación personal y la experiencia en realizar estas funciones.

Con el entrenamiento se pretende unificar criterios de recolección entre los diferentes asistentes y/o centros de investigación, dar las herramientas necesarias para que identifiquen su papel dentro del estudio y centro investigador, enseñar a los asistentes las técnicas correctas de recolección (de acuerdo a la técnica seleccionada para tal fin) (5).

El coordinador del estudio y el investigador deben planear con anterioridad los temas que se tratarán durante el entrenamiento, quién realizará cada sesión y la metodología a seguir. La técnica más recomendada es realizar talleres de entrenamiento con una parte explicativa sobre los objetivos del estudio, justificación del mismo, lugar o lugares donde se desarrollará la investigación, población y muestreo, forma y procedimiento para llevar a cabo el reclutamiento de pacientes, la selección de la muestra, la recolección de la información (instructivo sobre la forma utilizada para recolección) y cómo diligenciar las formas de recolección; seguida de una parte de ejercicios de llenado de las diferentes formas de recolección, a la cual se le debe dedicar el mayor tiempo posible hasta confirmar el pleno entendimiento por parte de los asistentes.

Al finalizar el taller se deben entregar tareas para realizar durante los días siguientes al entrenamiento, con el fin de identificar nuevas inquietudes que serán evaluadas y resueltas en una segunda reunión antes de comenzar con la realización del estudio. El coordinador debe estar en disposición de realizar cuantas reuniones aclaratorias requieran los asistentes, para resolver dudas y afianzar en las funciones a seguir.

### **Realización de un estudio piloto**

La realización de un estudio piloto o de prueba se hace necesario para la identificación de problemas en la recolección, conocimiento del área de estudio, conocimiento de la tasa de reclutamiento real, aproximación del tiempo requerido para recolección, así como evaluación del instrumento de recolección. También da una idea del desempeño de los asistentes de recolección en su función (6).

Durante esta etapa el coordinador del estudio juega un papel importante en la asignación de funciones de los asistentes y seguimiento del proceso de recolección, así como en la identificación de dificultades que se pueden optimizar antes de la iniciación del estudio propiamente dicho. Los resultados obtenidos de este estudio previo se analizarán y tendrán en cuenta para correcciones del instrumento sobre los objetivos del estudio, justificación del mismo, lugar o lugares donde se desarrollará la investigación, población y muestreo, forma y procedimiento para llevar a cabo el reclutamiento de pacientes, la selección de las muestras y la recolección de la información (instructivo sobre la forma utilizada para recolección).

### **Inicio del estudio**

#### **Reclutamiento de pacientes**

Fuentes de reclutamiento. Existen diferentes fuentes para reclutar los pacientes para el estudio, de acuerdo a los objetivos propuestos: a) Se puede contactar colegas que trabajen en el área clínica sobre la cual se va a investigar, ya sea en consulta privada, consulta externa o centros de atención especializada. b) Contactar centros diagnósticos como laboratorios clínicos, imágenes diagnósticas, laboratorios de fisiología, neurología, cardiología, gastroenterología, etc. c) Dirigirse a la industria privada. d) Contactar un sector específico de la población como: empleados del gobierno, militares o reclutas, estudiantes de universidad, bachilleres, estudiantes de primaria, reclusos, jugadores de determinado deporte, etc.

Para realizar un buen reclutamiento se requiere de creatividad para lograr enrolar la gente que se desea que participe en el estudio; es importante tener en cuen-

ta que no todos los posibles colaboradores en los centros o áreas de tamizaje estarán de acuerdo con el protocolo, así que el investigador y el coordinador del estudio deben «vender la idea» a los estamentos y colegas de quienes se requiere colaboración, lo cual se logra más fácilmente mostrando una investigación bien planeada, un diseño claro, con objetivos bien definidos, viables y en general, con una organización tal que demuestre la solidez de la investigación.

**Factores que influyen en el reclutamiento.** Otros aspectos a tener en cuenta son los relacionados con de tiempo y disposición del recurso humano necesario para reclutar pacientes: el lugar donde se realizará el estudio con relación al lugar de trabajo, el interés por participar y el dinero disponible para remuneración de los recolectores u otro tipo de ganancia secundaria, lo cual es un incentivo para participar en el estudio. En cuanto a los pacientes o sujetos de la muestra, se debe considerar: el conocimiento e interés por su enfermedad, el ánimo de participar, el tiempo disponible para visitas médicas, exámenes de laboratorio y el beneficio que tendrá con su participación, así como la información que necesita para aceptar participar en el estudio.

**Seguimiento de la tasa de reclutamiento.** Es la labor del coordinador del estudio llevar un registro sobre el proceso en que se está llevando a cabo el reclutamiento de pacientes, en los diferentes sitios de investigación, para lo cual debe conocer los datos sobre: pacientes disponibles para la entrevista inicial, pacientes no ingresados al estudio por no cumplir criterios de inclusión, pacientes que aceptan ingresar al estudio, pacientes que firman el consentimiento informado, pacientes que ingresan a la fase de enriquecimiento y, por último, pacientes que reciben tratamiento de un experimento. Esta lista de categorías (1) y razones por las cuales un paciente no progresa dentro de ellas en la fase de reclutamiento, puede ser de gran utilidad durante el análisis de los datos (1), además de proporcionar la información necesaria para detectar oportunamente una disminución en la tasa de reclutamiento esperada y así tomar las medidas correctivas del caso.

**Técnicas para aumentar el reclutamiento de pacientes.** Durante el inicio de la investigación es importante la divulgación sobre la misma, en reuniones científicas de interés como congresos, conferencias, simposios, etc., en los cuales juega un papel importante el coordinador del estudio. Si se considera necesario se pueden editar volantes informativos para repartirlos en la potencial población participante, colocar avisos informativos en sitios estratégicos y realizar propaganda en prensa, radio y televisión local, según el caso. Durante el proceso de reclutamiento se debe

mantener contacto directo y periódico con los diferentes colaboradores para conocer el desarrollo del estudio en su campo o área de recolección e informarlos sobre el proceso del estudio en otros centros participantes e incentivar así su participación. Ante una baja tasa de reclutamiento se deben tomar rápidamente medidas correctivas. El primer paso, será identificar el centro del problema: si es debido a los pacientes, a los recolectores, a las exigencias del protocolo, a otros factores, o tal vez la combinación de varios de ellos (1). Como medidas correctivas se pueden intensificar las acciones de divulgación sobre la investigación arriba enunciada, considerar la posibilidad de aumentar el número de centros participantes en el estudio, visitar los centros de recolección para resolver dudas y definir nuevas acciones para canalizar esfuerzos que mejoren el reclutamiento, determinar qué medidas de reclutamiento están siendo más exitosas que otras y optar por ellas, aumentar la remuneración u otros beneficios secundarios a los recolectores y/o a los pacientes manteniendo los principios éticos, contratar mayor número de recolectores, abrir la posibilidad que el paciente continúe recibiendo tratamiento, si es el caso, después de terminado el estudio, modificar los criterios de inclusión sin que cambie el sentido de la investigación y aumentar la duración del estudio; estos tres últimos recursos requerirán de una aprobación por el comité veedor del estudio, así como de una evaluación con la persona encargada del manejo estadístico de los datos, para determinar qué efectos podrían tener en la investigación. El aumentar el tiempo de reclutamiento puede tener algunos efectos que se deben considerar y manejar muy de cerca con el coordinador del estudio, para evitar que afecten el curso de la investigación; la pérdida de motivación de los colaboradores, por una baja tasa de reclutamiento, puede llevar a violación de los criterios de inclusión, modificación de los criterios diagnósticos aplicados a los pacientes con el tiempo, inclusión de diferentes tipos de pacientes (Ej. diferencias en el pronóstico, diferencias demográficas), lo cual requeriría de un análisis separado por grupos para determinar si los resultados son comparables (3).

## Recolección de información

Durante este período de la investigación la labor del coordinador del estudio se intensifica, cuando se requiere el sentimiento de apoyo y de esfuerzo mutuo entre el investigador y el coordinador para mantener los estándares deseados.

Algunas de las funciones del coordinador durante este período ya se han mencionado anteriormente e incluyen: a) coordinar la recolección de la información en los diferentes centros investigadores, a través de la asignación de funciones y tareas de recolección para cada

asistente de investigación, b) mantener constante contacto con los asistentes de recolección para solución de inquietudes, así como para dar apoyo y motivación, c) visitar periódicamente cada centro de investigación, con el fin de evaluar la adherencia al protocolo de los investigadores y asistentes de investigación, verificación de técnicas de muestreo y demás procedimientos, revisión de formas de recolección para detección temprana de errores e identificación de la veracidad de los datos, y verificación de medidas correctivas observadas en visitas anteriores (1). La frecuencia y periodicidad de las visitas depende de lo identificado en cada centro, así como de la fase en que se encuentra el estudio. Durante la fase inicial de recolección se requerirá más apoyo y ayuda en solución de inconvenientes para mantener la motivación hasta el final. Se puede optar por diferentes técnicas de visita, pero siempre evitar la imagen de policía o supervisor; debe lograrse una empatía con el asistente o asistentes para una mayor cordialidad. Cada visita debe incluir una reunión con todo el grupo participante en ese centro de investigación; es importante hacer énfasis en los objetivos de la visita así como dar información sobre el estado del estudio, lo cual mantendrá el interés de los colaboradores. d) Establecer la forma en que se enviarán las formas al centro coordinador: correo, mensajería o personalmente; el costo de esto se ha de tener en cuenta en la elaboración del presupuesto. Se sugiere optar por la forma más segura de transporte para evitar pérdidas de datos; también es recomendable, para estudios multicéntricos, dejar una copia de la forma de recolección en el centro investigador por seguridad, mientras se termina el estudio.

### **ACTIVIDADES DE COORDINACIÓN DURANTE EL PROCESO Y ANÁLISIS DE LOS DATOS**

Durante la fase de recolección de información es básico que el coordinador o un asistente de investigación realicen la revisión de todas las formas de recolección ya diligenciadas que entreguen los asistentes de recolección, antes de ser enviadas a digitación, en busca de datos incompletos, errores en el diligenciamiento de las formas, letras ilegibles o no claras, páginas faltantes, espacios en blanco, concordancia entre los datos de identificación del centro, forma y número de paciente, concordancia de los datos con la clínica del paciente, datos anormales o valores inusuales en datos de exámenes paraclínicos, etc. (1).

El coordinador debe establecer, junto con el investigador y la persona encargada del manejo estadístico

de los datos, la forma en que se llevará a cabo el proceso de digitación, archivo verificación y devolución de formas, en caso necesario. Actividades que deben llevarse por escrito en una forma de «seguimiento de datos», lo cual ayuda a optimizar este delicado proceso.

Una vez realizado el análisis estadístico de los datos, el coordinador del estudio puede colaborar con el grupo investigador en la interpretación de los mismos; de allí la preferencia de que el coordinador sea un profesional de la salud, con experiencia en el área clínica del tema a investigar (7). Durante esta fase final de la investigación, al igual que durante todo el desarrollo del estudio, se requiere un mutuo respeto entre los diferentes miembros del grupo investigador: clínicos, estadísticos y coordinador, donde las opiniones de cada uno serán escuchadas y respetadas por el investigador.

El coordinador debe promover a los investigadores para realizar estas reuniones de análisis e interpretación de los datos, dentro del tiempo programado, con el fin de lograr el producto de la investigación de acuerdo al cronograma establecido, al igual que coordinar las reuniones de presentación de resultados al comité asesor del estudio y a las entidades financiadoras.

En conclusión, la conducción de un estudio de investigación implica un gran número de funciones a lo largo de la investigación, que el coordinador debe asumir, en común acuerdo con el investigador principal. Esta revisión ha mostrado las principales de ellas. Spikler (1) dice que la función principal de un coordinador o monitor clínico es «observar y asegurar la calidad en que se está conduciendo la investigación».

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Hulley SB and Cummings. Choosing the study subjects: specification and sampling: En *Designing Clinical Research*: SR eds 1988: 21-33.
2. Genell LK. Guidelines for quality assurance in Multicenter trials: a position paper. *Controlled clinical trials*. 1998; 19:477-93.
3. Spikler B. Patient recruitment guide to clinical trials. Lippincott-Raven 1996, Capítulo 13.
4. Spikler B. Preparing data collection forms. *Guide to clinical trials*. Lippincott-Raven 1996, capítulo 36.
5. Stouthamer-Loeber M, Van Kammen WB. Data collection and management. *Practical guide spage publications*. London 1995.
6. Sheila MCGore Douglas G. Assessing clinical trials first steps. *Statistics in practice* 1985: 27-34.
7. Spikler B. Coordination and integration of statistical analyses with clinical interpretations. *Guide to clinical trials*. capítulo 100.