

CÓMO REDACTAR UN PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN.

María González, Mónica Torrijos

(Comité de Ética de la Investigación de la Comunidad de Aragón. CEICA)

- 1.- Introducción
- 2.- Algunos conceptos importantes
- 3.- Diseño del estudio
- 4.- Puntos clave
- 5.- Bibliografía

1.- Introducción

Aunque hay muchos textos muy útiles sobre metodología, en este tema vamos a dar unas claves o recomendaciones para que al escribir el protocolo esté todo coherente, bien explicado y contenga los detalles que el Comité necesita conocer para poder realizar la evaluación de forma adecuada. Vamos a ir revisando cada una de las partes del protocolo y aportando lo que, según nuestra experiencia conviene recordar, aunque a veces parezca obvio. La correcta redacción de cada uno de los apartados facilita el trabajo de evaluación a los miembros del Comité y permite agilizar los tiempos, por lo que redunda también en beneficio del investigador y del estudio en sí.

Antes de empezar nos gustaría recordar que, de acuerdo con la legislación vigente, el CEICA sólo puede evaluar y emitir un dictamen PREVIO, es decir sobre proyectos que aún no se hayan iniciado. Si el estudio hubiera empezado ya, no tendría sentido ni sería legal la evaluación del Comité. Por este motivo y, para evitar malentendidos, la redacción del protocolo de estudio debe estar en futuro, presentando las acciones que se llevarán a cabo tras su dictamen.

Objetivos del tema

- Repasar la estructura que debe tener un proyecto de investigación.
- Conocer los aspectos fundamentales que se deben incluir para que el comité pueda hacer una adecuada evaluación.

- Entender que la documentación que acompaña al protocolo es relevante para su correcta evaluación.

2.- Algunos conceptos importantes

Identificación del documento

Una de las cosas que más cuesta explicar es que el Comité no puede evaluar documentos que estén sin identificar, puesto que se nos pide que en las actas y en los dictámenes identifiquemos de forma clara qué documento estamos evaluando y/o aceptando. ¿Cómo se identifica un documento? Normalmente la forma correcta es asignar, en el pie de página o en el encabezamiento de cada página, una versión y una fecha (ej. V 1.0 de 11/11/2011). De esta forma, el documento puede ser identificado, referenciado y trazado, puesto que cada vez que se realice un cambio, se modificará la versión y la fecha y así sabremos a qué documento nos referimos, de forma inequívoca.

En la documentación que se va a presentar al Comité es imprescindible que tanto el protocolo como el documento de información y consentimiento estén identificados por una versión y fecha. Si hay material de reclutamiento (textos o pósters para difundir el estudio y facilitar el reclutamiento) este material también debe tener una versión y una fecha.

Título

Aunque parece muy obvio, el título es la presentación del estudio, la tarjeta de visita y es también, muy probablemente, la forma en la que se va a publicar o presentar el trabajo una vez realizado. Por este motivo el Comité puede solicitar modificaciones del título, cuando entiende que la redacción del título puede llevar a error sobre el contenido del estudio.

Es importante elegir un título adecuado a la investigación propuesta, sin dar a entender objetivos que no se abarcan en el protocolo o resultados que no está previsto obtener. Se deben evitar títulos largos y farragosos, no deben contener siglas y, por supuesto, no deben ser sensacionalistas. En un proyecto de investigación el título no busca el impacto o la atención, sino exponer de forma sintética el propósito del estudio.

Equipo investigador

Una de las funciones importantes del CEI es valorar la capacidad o la idoneidad del equipo investigador, por lo que debemos tener documentación que nos permita hacer esta valoración.

Se debe identificar qué centros e investigadores van a participar en el estudio, especificando quién es el investigador principal. En la mayoría de los estudios es necesario contar con colaboradores que garanticen la continuidad del proyecto (salvo en casos justificados como trabajos académicos). Es importante identificar las diferentes tareas que se van a desarrollar y especificar quién las va a realizar dentro del equipo (quién va a contactar con los participantes y

solicitar el consentimiento informado, quién va a realizar un test o prueba diagnóstica, quién va a tener acceso a los datos de los pacientes, quién va a realizar el análisis estadístico).

En algunos casos, el estudio es multidisciplinar y se necesitan diferentes perfiles profesionales para llevarlo a cabo, en este caso es importante especificar qué personas cumplen cada perfil y presentar su curriculum vitae. Por cuestiones de autorización y de viabilidad el Comité necesita conocer dónde trabaja cada miembro del equipo, pues la valoración ética puede ser diferente si se trata de personal del centro donde se va a realizar el estudio, o de si hay personal ajeno.

Si el estudio es parte de un trabajo académico (Máster, Tesis, o Trabajo Fin de Grado- TFG) debe constar la firma del tutor / mentor o director responsabilizándose de su correcto desarrollo, de la adecuación de la metodología a utilizar y del cumplimiento de las normas de buena práctica. En caso de trabajos académicos que se realicen en centros sanitarios, el Comité debe conocer si el alumno es o no personal del centro pues, en caso de no serlo, se deberá contar con un tutor clínico, que trabaje actualmente en dicho centro y pueda responsabilizarse del desarrollo del estudio. En el caso de los TFG el tutor tiene una gran responsabilidad, puesto que los alumnos no son personal del centro y tampoco tienen aún la titulación, por lo que deben estar adecuadamente supervisados.

El CEICA en sus procedimientos y en los documentos diseñados para la evaluación de estudios, solicita toda la información que considera necesaria para evaluar adecuadamente la idoneidad del investigador y de su equipo, por eso se piden todos estos detalles y los cv de los investigadores (salvo en el caso de trabajos académicos). No es necesaria una experiencia previa in investigación de forma obligatoria, pero la experiencia y la capacitación profesional del equipo investigador debe estar acorde al planteamiento del estudio y de su complejidad.

Para la realización de ensayos clínicos con medicamentos o investigaciones clínicas con productos sanitarios, se debe tener en cuenta que, de acuerdo al RD 1090/2015, Solamente podrá actuar como investigador un médico o una persona que ejerza una profesión reconocida en España para llevar a cabo las investigaciones en razón de su formación científica y de su experiencia en la atención sanitaria requerida, es decir, médicos y odontólogos para ensayos clínicos con medicamentos. Para ensayos con productos sanitarios se pueden incluir otras profesiones como enfermería o fisioterapia, siempre que esté en consonancia con el producto a estudiar.

3. Diseño del estudio

Antecedentes y justificación

Con este apartado se pretende convencer al evaluador de la pertinencia de la investigación y de que el diseño elegido es adecuado. Es importante dedicar el tiempo y la atención necesarias para preparar una buena justificación, también para los trabajos académicos, puesto que una

investigación que no está justificada no cumple criterios éticos para llevarse a cabo. Hay que tener en cuenta que una buena justificación debe:

- Estar basada en una buena revisión de la bibliografía, referenciando **todas** las afirmaciones relevantes en las que se basa el planteamiento del estudio.
- Justificar la necesidad y la pertinencia del estudio en función de la evidencia disponible en este momento sobre este tema (no son adecuadas las investigaciones obsoletas o repetitivas, como tampoco lo es plantear saltos en la evidencia, como sería por ejemplo realizar un estudio experimental en humanos sin tener antes datos preclínicos).
- Presentar una primera valoración del balance riesgo/beneficio de la intervención o de la realización del estudio.
- Convencer de la relevancia del estudio en función de los resultados esperados.

En el apartado de justificación y antecedentes se ha de indicar también si existen factores que puedan condicionar el diseño del estudio y que deban ser tenidos en cuenta (diferencias sociodemográficas, de género, étnicas, etc). Por otro lado, si la investigación involucra a población vulnerable, se debe justificar los potenciales beneficios que esta población puede obtener del conocimiento derivado de la investigación.

Hipótesis

El proyecto de investigación se diseña para dar respuesta a una pregunta inicial. La hipótesis es la respuesta esperada a esa pregunta. La hipótesis constituye un juicio o proposición, una afirmación o una negación. Es una proposición provisional y exploratoria que se confirmará o refutará con los resultados del estudio. Debe estar planteada claramente.

Objetivos

Los objetivos deben estar expresados de forma clara, ser medibles y dar respuesta a la hipótesis planteada.

Generalmente se cuenta con un objetivo principal y varios objetivos secundarios. Todos ellos deben desarrollarse después en la metodología y correlacionarse con las variables de medida utilizadas.

No se deben establecer objetivos que no se desarrollen metodológicamente ni mencionar como objetivos otras actividades futuras que se escapen al ámbito del estudio y que pueden ser

abordados en un proyecto posterior (por ejemplo, el diseño posterior de una intervención o la modificación de un protocolo asistencial, que depende de las conclusiones del estudio).

Metodología

El apartado donde se describe la metodología es fundamental para que el Comité pueda evaluar el trabajo. Debe explicarse detalladamente cómo se va a realizar el proyecto, sin dar por supuesto ningún aspecto, puesto que el Comité no puede “suponer” cómo se va a hacer el estudio, debe quedar por escrito. Es importante tener en cuenta que:

- El diseño metodológico debe escogerse para dar respuesta a la pregunta de investigación, debe ser coherente con lo que se pretende averiguar.
- Se deben definir claramente **todas** las variables (principal y secundarias) así como sus métodos de medida. Las variables deben ser coherentes con los objetivos que se han definido anteriormente, no se pueden dejar objetivos sin variables (puesto que no se podrían medir) ni incluir variables que no estén justificadas por un objetivo. Si se utilizan cuestionarios o escalas deben estar validadas **y se deben referenciar y adjuntar al protocolo**. Es importante recordar que los cuestionarios, encuestas y escalas son el instrumento de medida para determinadas variables y deben ser fiables para que el estudio sea válido.
- Se debe definir además en qué momento se van a medir las variables. Si se establece un periodo de seguimiento, debe ser suficiente (adecuado según el tipo de variable o según el objetivo del estudio).
- Reclutamiento: Se debe detallar de la forma más precisa posible la procedencia de los participantes en la investigación (o de sus datos o de sus muestras biológicas). En qué contexto se reclutan los participantes (qué centro, qué consultas, cómo se contacta con ellos, quién los contacta). También si se recogen datos de forma retrospectiva o prospectiva; si se obtienen muestras biológicas de un proceso asistencial, si se realizan procedimientos adicionales (más allá de los asistenciales) o se realiza alguna prueba específica por estar en el proyecto.
- Si se utilizan muestras biológicas procedentes de una colección o un biobanco se debe identificar (nº de registro o autorización) y presentar el documento de información y consentimiento con el que se han recogido las muestras (en el caso de las colecciones).

- Si se recogen muestras biológicas se debe especificar el destino de las muestras al finalizar el estudio.
- Se debe justificar el cálculo del tamaño muestral en base a criterios estadísticos o, en caso contrario, justificar adecuadamente la utilización de una muestra de conveniencia. Además de cuántos participantes necesitamos, se debe explicar cómo se van a elegir para que sean representativos de la población que queremos estudiar. En este punto se debe ser realista con las limitaciones del estudio y reconocer que, en algunos casos, los resultados no serán extrapolables a la población general.
- Se deben establecer los criterios de inclusión y exclusión de los participantes (también en el caso de muestras o datos). Los criterios de inclusión o exclusión se deben justificar, especialmente si el hecho de incluir o excluir a grupos de población puede suponer una discriminación o un sesgo en los resultados del estudio. Además, se deben prever las pérdidas (participantes que abandonan) y especificar si se van a reemplazar o no.
- Si el estudio se realiza dentro de la actividad asistencial se debe explicar en qué consiste la práctica habitual del centro y si el estudio sigue dicha práctica o se aparta de ella en algún aspecto.
- Si el diseño plantea una asignación aleatoria de los participantes a varios grupos, se debe especificar el método utilizado para dicha asignación. También el procedimiento para asegurar el ciego, si procede.
- Se debe valorar si el diseño puede llevar a conclusiones falsas o apriorísticas (sesgos y limitaciones) y explicar las medidas adoptadas para evitarlo o la forma de presentar las conclusiones para que esas limitaciones se pongan de manifiesto y se interpreten adecuadamente los resultados del estudio.
- Se debe explicar el análisis estadístico que se va a llevar cabo para alcanzar los resultados del estudio.

Aspectos éticos

En este apartado, según la naturaleza del estudio, se deben considerar y justificar los siguientes puntos:

- Balance riesgo/beneficio. Este apartado es especialmente importante en el caso de los procedimientos invasivos, pero incluso cuando no existan procedimientos invasivos, se debe considerar que siempre hay un riesgo derivado de la participación.
- Necesidad de póliza de seguros (en caso de procedimientos invasivos que se vayan a realizar exclusivamente por la participación en el estudio).
- Medidas para minimizar los daños previstos.
- Implicaciones asistenciales. Especialmente en los trabajos de ámbito sanitario se debe valorar si la realización del estudio interfiere con las tareas asistenciales del centro, si aumenta la lista de espera o si supone una utilización con fines de investigación de los recursos asistenciales. También en los casos en los que la práctica habitual se pueda ver alterada o se pueda inducir a la prescripción de algún medicamento.
- Otras implicaciones para el participante o su familia. En ocasiones las pruebas derivadas de un proyecto de investigación pueden ser relevantes para la salud de los participantes o de sus familiares. Esto debe estar previsto desde un principio, al igual que los procedimientos que se seguirán en estos casos. Si se realizan análisis genéticos existe obligación de facilitar consejo genético.
- En el caso de que los participantes sean alumnos, el reclutamiento debe realizarse siguiendo unas recomendaciones específicas, puesto que la libertad de participación puede verse limitada en algunos contextos. Se recomienda consultar las recomendaciones específicas para el reclutamiento de alumnos en proyectos de investigación (https://www.iacs.es/Anexo_XX_inclusion_estudiantes/).
- Uso de anuncios u otro material de reclutamiento. Se debe presentar al CEICA para su evaluación el material de reclutamiento que se vaya a utilizar. Como recomendación general se deben elaborar evitando los términos e imágenes sensacionalistas, o mensajes cuyo contenido puede inducir a la participación, y que son ajenos a las razones mismas del proyecto, y advirtiendo que se trata de una investigación.
- Si se va a compensar a los participantes (con dinero u otros servicios) o se les van a reembolsar los gastos derivados de su participación se debe incluir en el protocolo y la memoria económica y comunicar al CEICA.

- Implicación de poblaciones vulnerables. La realización de investigaciones que incluyan poblaciones vulnerables deben estar justificadas y cuidadosamente diseñadas para minimizar los riesgos. En caso de que la población de estudio pueda tener limitada su capacidad para entender el estudio, se deben especificar las medidas adoptadas para apoyar a los participantes en el ejercicio de su autonomía y obtener su consentimiento válido (es decir, libre e informado).
- **INFORMACIÓN A LOS PARTICIPANTES Y CONSENTIMIENTO INFORMADO.** Este tema se va a desarrollar con mayor profundidad, en ese apartado sólo queremos recordar que, como norma general, todos los proyectos de investigación con personas, sus datos o sus muestras biológicas deben recabar el consentimiento de los participantes, con las siguientes excepciones:
 1. Encuestas anónimas. En este caso se hará una breve información al encuestado sobre el estudio, pero no se recogerá su consentimiento por escrito. Se debe establecer un método de recogida que garantice el anonimato y hacerlo constar en el protocolo.
 2. Uso de datos clínicos o muestras históricas (recogidas con anterioridad). Este caso debe ser valorado por el CEICA, que decidirá si se admite o no la excepción. El investigador debe justificar en el protocolo la utilización de estos datos sin consentimiento expreso de los participantes. Para la evaluación de esta excepción el CEICA tendrá en cuenta el valor social de la investigación, la imposibilidad de obtener el consentimiento informado, la justificación de riesgo mínimo y el cumplimiento de la LO 3/2018 y la Ley 14/2007, de Investigación Biomédica. El mero hecho de que los datos tengan carácter retrospectivo no justifica la exención del consentimiento ya que, si los pacientes son fácilmente accesibles, se les debe explicar el estudio y pedir permiso para el uso de sus datos.
 3. Uso de bases de datos anónimas de acceso público.

En la web del CEICA se facilita una plantilla de documento de información y consentimiento que se puede adaptar a cada investigación, con objeto de facilitar la evaluación, tanto a los investigadores como a los miembros del CEICA. También existe una plantilla para la obtención del consentimiento en encuestas online.

Estas plantillas están pensadas para todo tipo de estudios, pero el apartado de tratamiento de datos personales corresponde a estudios con datos del Servicio Aragonés de Salud. En caso de

que el responsable de los datos sea una Universidad u otra institución, ese apartado se debe revisar de acuerdo a los procedimientos propios de la Universidad o de la institución.

Tratamiento de datos personales

Sobre el tratamiento de los datos personales se habla en profundidad en otro tema, en este apartado sólo se recogen algunas cuestiones muy prácticas a tener en cuenta al elaborar el protocolo.

En caso de que se vaya a tener acceso o recoger datos personales, se debe cumplir con lo establecido en el RGPD 2016/679 y la LO 3/2018 de tratamiento de datos personales. Esto significa que se debe recabar el consentimiento en los supuestos en los que se precise, según la disposición adicional decimoséptima de la LO 3/2018 (puntos 2.a y 2.c) y el RGPD (art. 9.2) y tras informar adecuadamente al participante de los datos que se van a recoger, los fines para los que se van a utilizar los datos, las personas que van a tener acceso a ellos, las medidas de seguridad que se van a adoptar y los derechos de acceso, rectificación, supresión, limitación, portabilidad y oposición.

En el tratamiento de los datos de salud, considerados datos sensibles, que no puedan ser anonimizados, se deben codificar, de forma que no se incluyan datos identificativos del participante en la base de datos del estudio y que nadie salvo el investigador pueda acceder a la identidad del participante. Se debe recordar que no se pueden usar códigos que incluyan las iniciales ni el nº de historia clínica ni ningún otro dato identificativo.

En cumplimiento de la disposición adicional (DA) decimoséptima de la LO 3/2018, la utilización de datos de salud (recogidos con finalidad asistencial) sin consentimiento expreso de los interesados sólo será posible si dichos datos están seudonimizados, siempre que se cumplan las circunstancias previstas en el apartado 2.d de la citada DA.

- El responsable del tratamiento tiene que disponer de las medidas técnicas y organizativas necesarias, en los términos que derivan de la normativa (artículos 9.2.j), 89.1 y 32 RGPD). Entre otros, tiene que dar cumplimiento a las exigencias previstas en los apartados 2.d), f) y g) de la DA 17ª de la LO 3/2018.
- El uso de estos datos en un proyecto de investigación debe contar con el dictamen de un CEI.

- Según la disposición adicional decimoséptima de la LOPDGDD 3/2018, El uso de datos personales seudonimizados con fines de investigación en salud pública y biomédica requerirá:
 - 1.º Una separación técnica y funcional entre el equipo investigador y quienes realicen la seudonimización y conserven la información que posibilite la reidentificación.
 - 2.º Que los datos seudonimizados únicamente sean accesibles al equipo de investigación cuando: Exista un compromiso expreso de confidencialidad y de no realizar ninguna actividad de reidentificación y se adopten medidas de seguridad específicas para evitar la reidentificación y el acceso de terceros no autorizados.
- En caso de que en la institución donde se vayan a recoger los datos exista un Delegado de Protección de Datos se debe consultar con él o ella la adecuación del proyecto a la legislación vigente en materia de protección de datos personales.

USO DE REDES SOCIALES Y HERRAMIENTAS ONLINE: La realización de encuestas online o el almacenamiento de datos personales en la nube debe realizarse tras la evaluación cuidadosa de las condiciones de privacidad de la nube que se vaya a utilizar y de los riesgos derivados de su uso. En especial no se deben utilizar redes sociales ni servicios de Cloud Computing fuera de la Administración/ institución para la obtención o almacenaje de información **sanitaria o sensible**. En caso de utilizar estos medios, se debe informar al interesado de la herramienta que van a utilizar, así como de la política de privacidad de la herramienta y dar la opción de oponerse a este tipo de tratamiento. Cuando se utilice el correo electrónico se debe usar el correo corporativo, no el privado.

Se debe tener en cuenta que no se puede contactar por teléfono con pacientes (o posibles participantes) que no han dado previamente su consentimiento, ya que esto supone una invasión de la intimidad. Los contactos con los pacientes o con los posibles participantes deben realizarse siempre por cauces previamente aceptados. En estos casos se deben seguir los siguientes pasos:

- Identificación de los participantes. Se debe describir cómo se va a acceder a los datos de los participantes y aportar las autorizaciones oportunas (por ejemplo, solicitar permiso a la dirección del centro para acceder a las historias clínicas con fines de investigación, solicitar permiso a una asociación de pacientes para que distribuya la información entre sus asociados).

- El contacto con los pacientes o personas identificadas se hará de forma respetuosa con su intimidad y con la confidencialidad de sus datos, por ejemplo:
 - solicitando a su médico que le informe del estudio en la consulta cuando vayan a una revisión (o, de forma excepcional, su médico le contacte por teléfono).
 - enviando a su casa una carta sin datos concretos de salud (es decir, sin desvelar el motivo de solicitar su participación en el estudio) y con un teléfono de contacto para que ellos contacten si quieren participar. Esta carta se debe presentar al CEICA para su evaluación.

Cronograma

Como ya hemos dicho, la realización de un estudio de investigación tiene un principio y un fin, cuando se alcanzan los objetivos y se obtienen las conclusiones. Definir un cronograma es fundamental para tener claros los límites del estudio, que no debe haber empezado antes de la evaluación del Comité ni debe alargarse hasta el infinito. Se debe establecer claramente cuándo se va a llevar a cabo cada paso del estudio, si ya se tienen datos recogidos o procedimientos ya realizados. El cronograma debe recoger la fecha de inicio y de finalización del estudio de la forma más precisa posible, ya que el dictamen del Comité se refiere a este estudio concreto, con este cronograma y cualquier variación relevante del cronograma debe comunicarse al Comité.

Presupuesto

Para valorar la viabilidad del estudio, así como los posibles conflictos de interés es importante conocer con qué medios económicos o de infraestructuras se cuenta.

Por este motivo el Comité debe conocer si tiene financiación solicitada o concedida (especificar financiador, presentar presupuesto desglosado/memoria económica).

Si no tiene financiación, hay que ser conscientes de que se dispondrá del tiempo o de los medios de la institución y se debe reflexionar sobre el uso de recursos. En caso de que se necesite la utilización de recursos institucionales se deben recabar los permisos oportunos y presentarlos al Comité.

También se debe informar si se va a compensar a los investigadores por su participación, o a los participantes, por los gastos o el esfuerzo derivados de su participación.

Permisos institucionales

La investigación se lleva a cabo dentro de instituciones que tienen una responsabilidad sobre los estudios que se hacen en su nombre y sobre los usuarios a los que dan servicio. Muchas veces la investigación supone un consumo de recursos de la institución donde se realiza, o un contacto con sus pacientes o usuarios, o un uso del tiempo de trabajo de sus trabajadores. Por este motivo, el Comité siempre solicitará el permiso institucional que corresponda, según lo que se plantee en el estudio.

El uso adecuado de los recursos y la obtención de permisos institucionales son un requisito ético imprescindible para garantizar que la investigación tiene un apoyo oficial y es una garantía también para los futuros participantes. Ejemplos de permisos institucionales son:

- Firma del superior jerárquico del investigador (Jefe de Servicio, Director del Departamento) para verificar que conoce y está de acuerdo en la realización del estudio
- Firma del responsable de la institución o del centro cuando la investigación supone un uso adicional de recursos.
- Cuando la investigación se realiza en otro centro, por ejemplo, en colegios, residencias de mayores, cubos deportivos, etc. se necesita una autorización específica de este centro. Esto es especialmente importante en los estudios que incluyen población vulnerable. En estos casos la implicación del centro debe ser mayor, según se indica en los procedimientos del Comité.

Bibliografía

El apartado de bibliografía, que en ocasiones se sitúa tras la justificación y antecedentes, debe contener referencias bibliográficas relevantes, actualizadas y fruto de una búsqueda exhaustiva.

Deben referenciarse las afirmaciones en las que se basa la justificación del estudio, así como la justificación de las variables, cuestionarios o escalas que se vayan a utilizar.

4.- Puntos clave

- Si una investigación no está justificada o no está bien diseñada no será ético realizarlo, puesto que el balance riesgo-beneficio no será favorable.
- En el protocolo se debe explicar todo detalladamente, sin dar nada por supuesto.
- El diseño del estudio debe ser coherente en todos sus planteamientos.

- Es importante reflexionar desde el principio en las implicaciones éticas de la investigación.
- Como norma general siempre se debe solicitar el consentimiento informado, las excepciones deben estar debidamente justificadas.
- Algunas cuestiones que pueden parecer menos relevantes como la cualificación del investigador, la memoria económica o los permisos institucionales, tienen su importancia para el Comité ya que se debe valorar el estudio en su conjunto, tal como establecen los principios éticos y legales que se aplican.

5.- Bibliografía.

- Argimon JM, Jiménez-Villa J. Manual de investigación clínica y epidemiológica 4ª ed. Barcelona: Elsevier, 2012.
- Hulley SB, Cummings SR, Browner WS, Grady DG, Newman TB Diseño de investigaciones clínicas 4ª ed. Barcelona: Lippincott Williams & Wilkins, 2014.
- Ioannidis JPA. Why most published research findings are false. PLoS Med. 2005; 2(8):e124.
- CÓMO ELABORAR UN PROYECTO EN CIENCIAS DE LA SALUD. CUADERNOS 43. Fundación Dr. Antoni Esteve. ISBN: 978-84-947204-1-3. 2018 Disponible en: <https://rua.ua.es/dspace/bitstream/10045/74447/1/Cuardeno43.pdf>
- Criterios de evaluación del CEICA. Disponibles en: <https://www.iacs.es/investigacion/comite-de-etica-de-la-investigacion-de-aragon-ceica/ceica-evaluaciones-y-otras-presentaciones/ceica-proyectos-de-investigacion/>