

AMADA EPIDEMIOLOGÍA,
NOS QUIERES LLEVAR POR EL BUEN CAMINO

*Lección inaugural pronunciada por la
Prof. Dr. D. Miguel Delgado Rodríguez,
Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública
de la Universidad de Jaén, en el acto Académico
celebrado el 20 de septiembre de 2017,
con ocasión de la Solemne Apertura del Curso Académico 2017-2018,
presidida por el Rector Magnífico de la Universidad de Jaén,
Prof. Dr. D. Juan Gómez Ortega*

MIGUEL DELGADO RODRÍGUEZ

AMADA EPIDEMIOLOGÍA,
NOS QUIERES LLEVAR POR
EL BUEN CAMINO

2017



UNIVERSIDAD DE JAÉN

© Universidad de Jaén
© Autora

Publicaciones de la Universidad de Jaén
Vicerrectorado de Proyección de la Cultura, Deportes y Responsabilidad Social

ISBN

Depósito Legal

Impreso por
Gráficas La Paz

Impreso en España

Printed in Spain

A Inmaculada

*Sr. Rector Magnífico de la Universidad de Jaén,
Excelentísimas e Ilustrísimas autoridades,
apreciadas compañeras y compañeros, amigos,
señoras y señores*

Me siento honrado en lo más profundo de mí por haber sido distinguido con el honor de pronunciar la Lección Inaugural del Curso Académico 2017-2018. Se da además la agradable circunstancia que durante este curso cumpliré mis bodas de plata como Catedrático, que inicié en la Universidad de Cantabria.

Mi vocación como docente universitario se inició cuando ya era estudiante en la Facultad de Medicina de Granada. Tuve la fortuna de encontrar buenos maestros que me permitieron cumplir mi deseo. Cuando se me ofreció impartir esta lección estuve tentado de elegir algunos de los temas de investigación que he abordado a lo largo de estos últimos años. Lo descarté rápidamente por varias razones. La primera es que necesitaba un tema más transversal al impartir docencia a alumnos con intereses muy diversos, en cinco centros de la UJA: Escuela Politécnica, Facultades de Ciencias Experimentales, Ciencias Sociales y Jurídicas, Ciencias de la Salud y Trabajo Social. En todas ellas imparto al menos una lección de epidemiología, y así la lección inaugural podría ser útil a mis alumnos. La 2ª es que desarrollar cualquier tema de investigación personal sería muy árido para los demás miembros de la comunidad universitaria aquí presentes. Y la 3ª es que, como se verá, en la epidemiología confluyen no sólo temas puramente sanitarios, sino también matemáticos (sobre todo bioestadísticos), sociales, jurídicos, políticos, y la forma en que vivimos.

Tengo dos amores de juventud, los dos a primera vista. El primero me ha dado dos hijos. El segundo, ocho años tras el primero, fue la fascinación por la epidemiología (la 'epi' como habitualmente la llamamos), que siempre he compartido con mi esposa. Conocí a la 'epi' tras mi licenciatura en Medicina, al preparar unas oposiciones de Epidemiólogo al servicio de la Sanidad Nacional. Cuando a mi padre, cirujano, le comuniqué mi deseo de ser epidemiólogo me contestó 'esa especialidad no existe... yo creo que quieres ser profesor'. Luego tuve oportunidad de ampliar estudios en EE.UU. y aprender directamente de algunos de los que estaban escribiendo su historia. Me considero un privilegiado por haber podido estudiar y dedicarme a lo que quiero y por tener la oportunidad de compartir con ustedes durante unos minutos mi amor por esta disciplina, que es común para todas carreras que se relacionan con la salud.

I. INTRODUCCIÓN

Etimológicamente epidemiología, según el griego, es el tratado de lo que acaece en la población. El primer catedrático de epidemiología fue Wade Hampton Frost en 1930 en la Escuela de Salud Pública de la Universidad Johns Hopkins de Baltimore (EE.UU.). Su concepto, después de la era etiopatogénica del siglo XIX, encabezada por Pasteur y Koch, quedó reservado hasta 1950 al estudio de la propagación de las enfermedades infecciosas en la población. Con el cambio en las causas de mortalidad y el auge de las enfermedades crónicas (cáncer y cardiovasculares), su concepto se amplió y bebió más de su concepto griego. Luego se le fueron añadiendo otras funciones. Hoy se define a la epidemiología como “*Un método de razonamiento que estudia en las poblaciones humanas la dinámica de la salud-enfermedad, los factores que la influyen (incluida la prevención primaria), así como los métodos de intervención diagnóstico-terapéuticos*” [Delgado et al, 2008].

Fui enseñado en el arte tradicional de la medicina, como en otras profesiones sanitarias, centrado en el paciente. Esto supone que todo se deduce de analizar lo que sucede en el enfermo. Era el ‘ars medica’. La epidemiología suponía un cambio de paradigma, bajo su óptica lo que se analizan son las poblaciones, no el individuo. Veamos un ejemplo que dio la vuelta al mundo, hecho por epidemiólogos, usando estudios realizados por los clínicos. Durante 30 años la comunidad científica estuvo discutiendo si en el tratamiento inmediato del infarto de miocardio los fibrinolíticos (sustancias que disuelven los trombos) descendían la mortalidad. No fue hasta la publicación del ensayo clínico ISIS-2 en 1988 y un metaanálisis cuando se alcanzó una solución al problema (tanto los ensayos clínicos

como el metaanálisis son diseños impulsados por la epidemiología, como luego se verá). El beneficio de los fibrinolíticos era una reducción absoluta en la mortalidad del 2% [Lau et al, 1992], esto es, por cada 100 pacientes tratados 2 muertes menos. Esto es imposible de ser valorado por un clínico en la unidad coronaria: no pueden tener memoria para retener lo sucedido en sus pacientes, tanto más cuando en los servicios sanitarios hay periodos ‘buenos’, todos salen adelante, y ‘malos’, en los que muchos fallecen. Hoy todas las ambulancias de la empresa de emergencias llevan jeringas precargadas de fibrinolíticos. Esto ha supuesto muchos millones de muertes ahorradas y se aceptó porque se había creado un clima en la comunidad sanitaria de aceptar los resultados de ciertos diseños, inaceptables unos años antes.

El ejemplo anterior pone de manifiesto que la comunidad científica debía aceptar el paradigma complementario de que analizando poblaciones se podían sacar conclusiones beneficiosas para la población, aparte de aceptar nuevos métodos de investigación. Estos hechos son paralelos en el tiempo.

Las aportaciones a la ‘buena conducta’ las vamos a desarrollar en dos planos, en el campo de las profesiones sanitarias y en el de las recomendaciones hechas a la población, que están obligadamente relacionados, ya que una investigación correcta por parte de los profesionales conduce a resultados aplicables a la población, que es en definitiva quien paga para aumentar su expectativa de vida.

II. LA EPIDEMIOLOGÍA Y LA BUENA CONDUCTA EN INVESTIGACIÓN

Quien estructura y organiza los diferentes métodos de investigación en el mundo de la salud es la epidemiología. El primer texto moderno de epidemiología es el libro de MacMahon y Pugh en 1970 sobre el método epidemiológico. Era la 2ª edición de su texto, que se diferenciaba mucho de la primera edición de 1960. Es el inicio de la investigación cuantitativa de los principales diseños y de las medidas de asociación para valorar la relación entre una exposición y un efecto. Brian MacMahon (1923-†2007) fue director del departamento de epidemiología de Harvard durante 30 años, una figura señera en el campo de la investigación del cáncer, sobre todo el de mama.

Es obligado mencionar al profesor Olli S. Miettinen y sus trabajos sobre el sesgo de confusión, etc. Todos los libros de epidemiología aparecidos en los 1970s y comienzos de los 1980s citaban sus apuntes de clase en la Universidad de Harvard. Al final se decidió a escribir el libro más duro de metodología que haya leído ‘*Theoretical Epidemiology*’ en 1985.

Algunos se anticiparon a Miettinen. David Kleinbaum, estadístico, entonces en la Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill, junto a Lawrence Kupper y Hal Morgenstern (profesor mío en la Universidad de California Los Ángeles –UCLA-), publicaron en 1982 un texto que significa un antes y después en el método epidemiológico: ‘*Epidemiologic Research*’. Por supuesto, citaban los apuntes de Miettinen. Kenneth Rothman en 1986 publicaba su ‘*Modern Epidemiology*’, otro texto básico que sintetizaba los avances en el método de investigación, que luego ha tenido dos ediciones posteriores junto a Sander Greenland (también profesor mío en UCLA).

II.1 Nuevos diseños

Hay que destacar en primer lugar a Sir Austin Bradford Hill (1897-†1991) director del Dpto. de Estadística y Epidemiología de la Escuela de Salud Pública de Londres. Era economista de origen y estadístico-epidemiólogo de profesión. Fue el diseñador del primer ensayo clínico (EC) moderno en 1948, sobre el tratamiento de la tuberculosis con estreptomycin [Hill, 1990], en el que los médicos no elegían el tratamiento (no hubo reparto aleatorio, tan solo asignación alternante). Es el origen de un nuevo método de investigación, hecho por un epidemiólogo. Más tarde se incorporarían otras características, como el reparto aleatorio o el doble ciego que culminan cuando Thomas Chalmers (1917-†1995), decano de la Facultad de Medicina del Monte Sinaí de Nueva York publicó la primera escala para valorar EC en biomedicina [Chalmers et al, 1981], en los que se exploraban todos los posibles errores de una investigación que podían interferir en una aplicación correcta. Lo hizo en la revista que él mismo fundara el año anterior, la primera dedicada exclusivamente a los EC controlados: *Controlled Clinical Trials*. La epidemiología ha favorecido la primacía del EC sobre cualquier otro tipo de diseño (indica el camino hacia el resultado más válido). En la actualidad, las posibilidades de diseño que existen de un EC requieren para su descripción un libro de texto extenso, por las contribuciones hechas esencialmente por los matemáticos, esencialmente bioestadísticos. La semilla la plantó uno de los mayores investigadores del siglo XX. Era 'Sir' por herencia, no como otros que se mencionarán, que fueron 'Sir' por sus méritos. A Hill tendrían que haberle dado el título de 'Lord'.

Los estudios de cohortes fueron bautizados así por Frost, que seguía cohortes de población para ver la evolución de la tuberculosis en EE.UU. Es el diseño más obvio: el seguimiento de una población a lo largo del tiempo para ver la ocurrencia de la enfermedad.

Los sociólogos fueron los primeros en usar los estudios retrospectivos de casos y controles en los años 1920 y 1930, que los llamaron «experimentos *ex-post facto* -del efecto a la causa-). De aquí se extendieron a la medicina para estudiar las enfermedades crónicas (cardiovasculares y cáncer, principalmente) [Lilienfeld y Lilienfeld, 1979]. Se consagran en 1950 con la publicación de tres estudios sobre tabaco y cáncer de pulmón: dos en JAMA y uno en Br Med J, por Hill y Doll [Armenian y Lilienfeld 1994]. Hoy es uno de los diseños más utilizados en investigación sanitaria. Todas

sus ventajas y limitaciones, producidas por los muchos sesgos que les amenazan, han sido enumeradas y analizadas por epidemiólogos. Es uno de los diseños en los que prudentemente se recomienda, si se va a hacer, que se consulte con un epidemiólogo.

La epidemiología, con su avance, ha proporcionado procedimientos que reducen el tamaño de muestra (más eficientes) para estudiar relaciones de causalidad. En el estudio de estas relaciones, se considera en general que los estudios de casos y controles proporcionan evidencias de peor calidad que las producidas por los estudios de cohortes. Esto se atribuye a los problemas que pueden dar su diseño retrospectivo y la selección de los participantes partiendo de la presencia o ausencia de la enfermedad, que impide estudiar la incidencia y parámetros derivados. Existen en el momento presente una serie de alternativas en el diseño, diseños híbridos siguiendo la terminología de Kleinbaum et al [1982], que intentan limitar algunos de estos inconvenientes de los diseños de casos y controles, mientras que obvian algunas desventajas de los estudios de cohortes (sobre todo el coste derivado de su elevado tamaño de muestra).

El primer diseño híbrido del que se tiene noticia es un estudio publicado por Brian MacMahon en 1962. Realizó un estudio sobre una cohorte de 734.243 niños para estudiar la relación entre exposición *in utero* a los rayos X y el riesgo ulterior de cáncer. Se produjeron en la cohorte un total de 556 casos de cáncer. No consideró factible conocer la exposición a rayos X en toda la cohorte, por lo que decidió muestrear la población base y recoger datos sobre la exposición *in utero* en la subcohorte resultante, un total de 7242 madres [MacMahon, 1962]. Acorde con la terminología de hoy, su diseño se encuadraría en los llamados estudios de cohorte y casos.

Los diseños híbridos de cohortes y casos y controles han recibido distintos nombres: estudio híbrido, estudio anidado de casos y controles, estudio de casos-exposición (porque los controles representan a la experiencia poblacional sobre la exposición, aplicables a los muestreos de densidad), estudio sintético de casos y controles, estudio de casos y controles de base poblacional (frecuentes en el estudio de la epidemiología del cáncer), estudios de casos y referencia o estudios de casos-base, y estudio de cohorte y casos, que recientemente es el diseño híbrido que más atención ha recibido [Delgado y Sillero, 1995]. Fuimos los primeros en España en aplicar este diseño, y fue en la valoración de la repercusión sobre las cifras infección hospitalaria de una huelga salvaje de limpieza de 22 días en el Hospital Clínico San Cecilio de Granada [Delgado et al, 1993].

II.2 Sesgos

Un sesgo es un error que ocasiona que el resultado de una investigación sea inválido. En general, cuando se enseña el método de investigación se indica cuál es el camino correcto y no las consecuencias de desviarse de la ruta. Por desgracia, especialmente cuando se hacen investigaciones en la población, no hay nada perfecto. Pueden existir errores en la selección (simplemente porque los que aceptan participar no representan a universo), en la recogida de datos (por ejemplo, por fallos en la memoria de los sujetos), en el análisis de los datos (métodos inadecuados), en el reparto aleatorio en un ensayo clínico, etc. La diferencia entre un iniciado en los métodos de investigación y un epidemiólogo profesional es conocer las fuentes de sesgo. Entre mediados de los 1970 y el 2000 se han publicado la mayor parte de los estudios relevantes, tanto desde el punto de vista teórico (ejercicios matemáticos de como un sesgo afecta a los resultados), como práctico (comprobación sobre el terreno que el sesgo existe). Existen enumeraciones de los sesgos posibles, aunque hay más [Delgado y Llorca 2004].

Hay que mencionar a algunos autores en este campo por sus merecimientos. Destacan entre los clásicos el ya mencionado Olli Miettinen (médico y matemático, catedrático primero en Harvard y ahora en McGill, Canadá), Sander Greenland (matemático, UCLA), Alvan Feinstein (matemático y médico, 1925-2001†, Yale), y James Robins (médico y matemático, Harvard). Entre las promesas, aunque ya está consagrado, está un español, Miguel Hernán (médico formado en estadística en la Universidad Autónoma de Madrid, ahora en Harvard y discípulo de Robins), que es el que más contribuciones ha hecho a partir de 2000. Todos son epidemiólogos.

En una lección introductoria hay que poner ejemplos prácticos y populares sobre los principales sesgos:

a) *Sesgo de selección*: Un ejemplo histórico es la elección presidencial de 1936 en EE.UU. entre Roosevelt y Landon. El *Literary Digest* hizo una encuesta entre sus suscriptores; envió 10 millones de encuestas y obtuvo una respuesta en el 23%. Dio como ganador a Landon con el 57.1% y el resultado final fue 62% para Roosevelt. La razón esencial fue que los suscriptores de la revista eran mayoritariamente republicanos. En este ejemplo el error fue provocado por los investigadores: eligieron una muestra inadecuada.

b) *Sesgo de información*: Violeta Chamorro, liberal, concurrió a unas elecciones presidenciales contra el comandante Daniel Ortega, comunista y líder del Frente Sandinista, en 1990 en Nicaragua. Ambos habían luchado contra la dictadura de Somoza. En 1979 Ortega se hace con el poder. En 1989 el comandante Ortega, confiando en su poder popular, hace una encuesta de intención de voto en caso de elecciones, y en ella se obtiene que alcanzaría más del 90% de los votos. Decide celebrar unas elecciones libre y llama a las organizaciones internacionales (lideradas por el expresidente Carter) para que auditen el proceso y sean testigos de su éxito. Las perdió de forma abrumadora. ¿Cómo pudo equivocarse de esa manera? La respuesta se encuentra en otra pregunta: ¿quién entrevistó a la población? Se rumorea que un comandante tiende a utilizar a su tropa para indagar. ¿Qué respondería una persona si se le presenta un soldado con un AK 47 y le pregunta a quién votaría en un futuro? Cuando los nicaragüenses se dieron cuenta de los observadores internacionales que vigilaban el proceso decidieron cambiar de gobierno. Es un ejemplo paradigmático de cómo se puede obtener información de forma sesgada y resalta lo importante que es la neutralidad de la apariencia de un encuestador a la hora de obtener datos. El final de la historia es que los nicaragüenses se cansaron también de Violeta Chamorro y desde 2006 Daniel Ortega es un presidente democráticamente elegido hasta la actualidad.

Lo anterior es un ejemplo de cómo la población no dice la verdad ante una pregunta, influida por un entorno. A cualquier encuestador hay que recordarle que el entrevistado tiende a dar respuestas socialmente aceptables y a ser agradable, evitar cualquier tipo de conflicto: un encuestador es alguien que irrumpe en su vida para obtener algo.

Hay otras situaciones en las que se produce este sesgo. Si alguien quiere examinar las exposiciones de una mujer embarazada una vez que ha dado a luz a un bebé con una malformación, ¿es posible creer que su recuerdo de lo vivido durante el embarazo no esté distorsionado tras ver que su hijo tiene un problema? Esto es un problema inmanente a muchos estudios que analizan las causas de malformaciones o bebés prematuros cuando recogen la historia tras el parto [Delgado et al, 1995].

No sólo se producen en las situaciones anteriores. Es conocido que la memoria falla o se acomoda a los deseos de la persona cuando simplemente se recogen exposiciones tan simples como el tabaco y alcohol (determinantes esenciales para la salud). La reconstrucción del hábito tabáquico, que

no era estigmatizador en el pasado, tiene una sensibilidad de tan solo el 90%, hay un 10% de errores. Yo he conocido fumadores de 3 cigarrillos al día (tras desayuno, comida y cena) que cuando se les preguntaba si eran fumadores respondían que no. Con el alcohol es más difícil, ya que ciertos consumos son condenados por el sentir general. El cuestionario tiene que estar bien diseñado y comenzar por el consumo más tolerado: la copa de vino comiendo los días de fiesta, y luego se irán planteando los consumos menos habituales, hasta los que reflejan una gran adicción (grandes dosis antes de desayunar). Todavía recuerdo un doctorando que resumió esa gran cantidad de preguntas en una sola “¿Vd. bebe?” (y si se decía ‘sí’, ya se preguntaría más) y se obtuvo una cifra del 70% de abstemios absolutos, lo que era imposible.

No sólo se obtienen datos de encuestas, hay muchos datos que se toman de las pruebas diagnósticas y de laboratorio en ciencias de la salud. En un mundo tecnológico todos deben saber que no hay ninguna prueba 100% válida, todas introducen lo que se llama sesgo de mala clasificación, que significa que existe la posibilidad real de que una persona sana sea etiquetada como enferma y viceversa. Lo mismo puede suceder con cualquier variable de exposición.

Donde más problemas de mala clasificación se presentan es en la indagación de la dieta. Cuando se analizan decenas de miles de personas no se puede ir al domicilio y utilizar el método de pesada de lo que se compra y consume. En vez de ello se utilizan cuestionarios semicuantitativos de frecuencia de alimentos, en las que el entrevistado debe recordar la frecuencia con que consume los alimentos más habituales. Un ejemplo, en el *Nurses' Health Study* (Universidad de Harvard) participaron unas 120000 mujeres y se les preguntó por su dieta mediante un cuestionario de ese tipo. Estos cuestionarios deben estar validados, adaptados a la población: no sirve un cuestionario americano o francés para nuestro país: porque los platos habituales son diferentes. En la validación el investigador tiene que encontrar el tamaño de ración más habitual y los condimentos que se utilizan normalmente, para luego poder ser traducidos en los nutrientes que ingiere el participante. Esto tiene sus problemas. ¿Cuántos tipos de cocido o arroz hay en nuestro país? En el cuestionario se pregunta por ‘cocido’ o ‘arroz’ en general. Estas variaciones implican que siempre hay mala clasificación.

c) *Sesgo de confusión*: Esto es algo más complicado de entender. La lucha contra este error comenzó con los trabajos de Olli Miettinen en la segunda mitad de los 1970 y comienzos de los 1980. Tiene interés cuando se quiere implicar causalmente a una exposición (un gen, un hábito, un tratamiento, etc.) con un efecto. Es un sesgo producido por variables que se asocian a la vez con la exposición y el efecto. Un ejemplo: el tabaco es el principal factor de riesgo del cáncer de pulmón. Si se quiere estudiar el efecto de la actividad física sobre el riesgo de cáncer de pulmón habrá que tener en cuenta al tabaco. La razón es que se ha comprobado que los que hacen ejercicio fuman menos. Si la práctica de la actividad física se asocia a un menor tabaquismo, no sería de extrañar que por este simple hecho el ejercicio redujera el riesgo de cáncer de pulmón [Tardón et al, 2005]. Lo anterior se traduce en que hay que tener en cuenta al tabaco en el análisis entre ejercicio y riesgo de cáncer de pulmón.

El sesgo de confusión es esencial en la identificación de nuevas causas de enfermar. Ha potenciado en primer lugar la modelación matemática, que intenta controlar la variable que estorba en el análisis. El problema habitual es que no sólo una variable influye, sino varias. En el ejemplo anterior de ejercicio y riesgo de cáncer de pulmón faltan algunas variables. La primera sería el sexo, las mujeres fuman menos y hacen menos ejercicio (según la Encuesta Nacional de Salud). La segunda es un conjunto, la dieta. Los que fuman se alimentan de forma diferente, toman más grasas y menos verduras y frutas (menos vitamina A), luego sería posible que el efecto del ejercicio se debiera a que tienen una dieta más saludable y no al propio ejercicio. Esto implica el uso de modelos multivariados, desarrollados por matemáticos, para controlar todos los posibles factores de confusión.

Hoy los paquetes estadísticos son mucho más amigables que en el pasado y usan menús desplegables, de forma tal que personas sin mucho conocimiento estadístico pueden utilizarlos y hacer 'sus cuentas'. Recuerdo a un colega catedrático, persona de gran prestigio en su especialidad en todo el mundo, que encontró un hallazgo muy importante y lo remitió al *Annals of Internal Medicine* (la quinta revista más importante en medicina clínica). Él mismo había realizado una regresión logística (que no entendía en absoluto) en su análisis. En el proceso de debate con los evaluadores de la revista, le rechazaron el artículo. Él, por un comentario de uno de los evaluadores, sospechó que había un problema en el análisis estadístico y buscó mi ayuda. Efectivamente, había un problema, y cuando se lo

solucioné tuvo que conformarse con una revista de menor impacto. Por eso es recomendable no practicar la filosofía Juan Palomo (yo me lo guiso yo me lo como), que tanto les gusta a los ibéricos, seres individualistas por naturaleza, que no quieren depender de nadie. Si alguien en investigación no tiene formación estadística, debe acudir al que la conoce.

El intento de control del sesgo de confusión no sólo ha contribuido al avance de la bioestadística, sino que ha potenciado opciones de diseño que lo intentan obviar. Son los métodos de restricción en la selección de los participantes, incluyendo el emparejamiento (*matching*) y el fortalecimiento del uso del reparto aleatorio en los ensayos clínicos, siempre y cuando se mantenga oculta la secuencia aleatoria a los investigadores que reclutan.

II.3 Contribución al desarrollo de la llamada Medicina Basada en la 'Evidencia'

El estudio de los diseños y la valoración correcta de los resultados de un estudio libre de sesgos es la base de una revolución, de la adopción de un nuevo paradigma que no hubiera sido posible sin el concurso de la epidemiología. Lo primero sería discutir lo acertado de su traducción literal: medicina basada en la 'evidencia' (MBE). En castellano 'evidencia' es aquello que no necesita demostración. El diccionario Collins considera a 'evidence' equivalente a 'proof' y la primera traducción es 'pruebas'. Esto es, la MBE es la medicina basada en 'pruebas', estudios de investigación que sean robustos y válidos. La MBE es el origen de la 'enfermería basada en la evidencia' y así de otras profesiones sanitarias.

a) Precedentes de la MBE

Los preludios de la MBE los sitúan muchos en Archie Cochrane (1909-†1988), un clínico formado en Salud Pública en la Escuela de Salud Pública de Londres, fue alumno de Hill. En 1972 publicó un libro histórico sobre la efectividad y eficiencia de la práctica médica, en el que lamentaba la ausencia de estudios válidos que sustentaran la práctica sanitaria. El foco del texto es el EC como método ideal para avanzar en el conocimiento. Por eso la Colaboración Cochrane toma su nombre de él.

Se considera decisivo el trabajo de John Wennberg y Gittelsohn en 1973 que comprobaron la variabilidad de la práctica clínica: cada profesional

actuaba en función de su ‘ars’ y esto desconcertaba a la población. En el mismo sentido, los textos de Ivan Illich y Thomas McKeown en 1976 critican a la medicina, por su falta de fundamento científico en muchas de sus intervenciones (al igual que Cochrane). El concepto de “evidence-based” lo expresó por primera vez David Eddy en 1982, tras establecer que el control de la calidad de la práctica médica se debería basar en las pruebas que la sustentan. En 1982 la ciencia médica no estaba aún preparada para aceptar ese término.

Hay que resaltar el origen de una nueva metodología, el metaanálisis (años después se englobaría dentro del concepto de ‘revisión sistemática’). El término metaanálisis lo acuña un estadístico de la Universidad de Colorado centrado en temas de psicología de la educación, Gene V. Glass, en 1976. Literalmente significa ‘después del análisis’. Es una palabra sencilla, con un cierto significado esotérico, no es lo mismo ser analista que metaanalista, como la física y la metafísica de Ortega Gasset. El metaanálisis se centró inicialmente en EC, ya que en psicología educativa hay muchos estudios de intervención.

Los conocedores del avance del método epidemiológico con responsabilidades clínicas rápidamente se dieron cuenta de lo que ello podría significar para avanzar en la investigación clínica. Robert Fletcher en 1982 publica el primer texto de epidemiología clínica, pero es más una epidemiología masticada para los clínicos que una valoración de cómo abordar la investigación en ese terreno. Algo muy diferente es el texto capitaneado por David Sackett (1934- †2015) en 1985. Aquí sí que se encuentra el cómo abordar la investigación en los tres terrenos esenciales de la clínica: el diagnóstico, pronóstico y tratamiento, las bases de lo que luego se conoció como MBE. Fue indiscutiblemente una gran contribución. El texto de epidemiología clínica de Alvan Feinstein (1925-† 2001), de la Universidad de Yale, aparece ese mismo año. No está tan bien estructurado como el de Sackett, y Feinstein lo intentó completar con su ‘Clinimetrics’ de 1987.

Los trabajos sobre sesgos en investigación, principalmente en el campo de la clínica entre 1978 y 1990, de David Sackett y Alvan Feinstein son muy numerosos y han contribuido en gran medida al progreso del método científico en medicina clínica. Feinstein hizo su ‘bachelor’ (la carrera necesaria antes de poder acceder a medicina en EE.UU.) en ciencias, especialmente en matemáticas, y tras ello hizo la residencia en medicina

interna. Era una combinación explosiva: un investigador que sabía mucho de números y un buen clínico. No es de extrañar que cuando le nombraron director de la entonces prestigiosa revista *Journal of Chronic Diseases* decidiera darle la vuelta y denominarla *Journal of Clinical Epidemiology* en 1989. Es la revista más importante en el campo de la epidemiología clínica, lo que subyace en la MBE.

Hay que volver al metaanálisis. Entre 1976 y 1985 los metaanálisis se centran en el campo de la psicología y algo en el de la psiquiatría, por la vinculación que mantienen estas dos disciplinas. Hasta 1985 no se publican los primeros metaanálisis en medicina fuera de la psiquiatría. El primero cronológicamente, en enero de 1985, es el de Collins et al, cuyo autor senior era Sir Richard Peto. El segundo también está firmado por Peto sobre los betabloqueantes en el tratamiento del infarto [Yusuf et al, 1985]. Dio la vuelta al mundo, algo espectacular, sobre todo para las unidades coronarias. Y en el tercero, sobre el tratamiento de la hipertensión leve, figura Thomas Chalmers como autor [Sacks et al, 1985]. Conviene aclarar que Sir Richard Peto abominaba del término metaanálisis, él prefería la palabra ‘*overview*’ y la defendió mucho en aquella época (se calmó cuando surgió la ‘*systematic review*’). Sus metaanálisis iniciales sólo se pueden localizar usando ‘*overview*’, ya que ‘*meta-analysis*’ no fue palabra clave de Medline hasta 1989.

Tras los trabajos anteriores, el metaanálisis entra en una dinámica exponencial. El que habla, entonces residente de Salud Pública, con un proyecto de tesis doctoral sobre la bacteria *Shigella*, se enteró de la existencia del metaanálisis por el trabajo de Louis et al publicado en el *Annual Review of Public Health* de 1985 y ha publicado unos 20 metaanálisis en su vida profesional.

El crecimiento del metaanálisis y del énfasis en los EC motiva que se quiera poner un orden. Es Sir Iain Chalmers, director durante 14 años del Oxford Perinatal Trial Registry, quien acomete la fundación en el Reino Unido en 1992 del Centro Cochrane de este país, que conduce a la fundación de la Colaboración Cochrane en 1993, repartida por todo el mundo y que en España está en el Hospital de la Santa Cruz y San Pablo con el nombre de Centro Cochrane Iberoamericano. La Colaboración Cochrane se centra en revisiones sistemáticas de EC o estudios de intervención y sustituyen el nombre de ‘metaanálisis’ por el de ‘revisión sistemática’, reservando la palabra metaanálisis para el análisis cuantitativo de una revisión sistemática.

b) Origen de la MBE

La invención del concepto de MBE fue de Gordon Guyatt, de la Universidad McMaster de Canadá en 1991 [Voelker, 2015]. Comienza con la serie de JAMA *Users' guides to the medical literature* en 1993 [Oxman et al, 1993], dirigida por Gordon Guyatt bajo un grupo recién constituido “*The Evidence-Based Medicine Working Group*”. Se prolongó durante varios años. En ella también participaba David Sackett. Le siguieron los libros de texto. El primero fue el dirigido por David Sackett en 1997, el primero en MBE: “*Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*”. Se tradujo a varios idiomas y tuvo patrocinio incluso de la industria farmacéutica (MSD, no en EE.UU., pero sí en España). Las Users' Guides se transformaron en libro, la primera edición en 2002. Le han seguido otras dos, en 2008 y 2015, mucho más extensa que la primera. Es el texto de referencia en el momento actual.

Podría resumirse el impacto de la MBE, sin un cierto grado de sorpresa, en las palabras de Grahame-Smith [3] en un supuesto diálogo entre el filósofo Sócrates y un discípulo:

“ SÓCRATES: Dime, Entusiásticus (Metaanalítico), se dice que estás apadrinando una nueva forma de práctica médica. ¿No es así?

ENTUSIÁSTICUS: Es verdad Sócrates, y es muy efectiva.

SÓCRATES: ¿Tiene un nombre o una descripción?

ENTUSIÁSTICUS: Sí, la hemos llamado medicina basada en la evidencia.

SÓCRATES: Es muy interesante, pero poco estético. Creo que es algo alarmante ese nombre nuevo. Pensé siempre que todos los médicos eran enseñados en la tradición científica, y que tenían que examinar las pruebas en las que se basa su práctica. ¿En qué pues difiere esta nueva MBE de la medicina tradicional?...

Lo anterior subraya además la vinculación de la MBE con otro campo, el metaanálisis (‘Entusiásticus’ recibe el sobrenombre de ‘Metaanalítico’), que ahora se resaltará. La MBE ha tenido, como otros campos, un desarrollo exponencial. El término no existía en 1975, pero en PubMed aparecen 5 referencias bajo el MeSH (*medical subject heading*) ‘*evidence-based medicine*’; eran 255 en 1990, 2898 en 2000 y 12661 en 2015. Han proliferado muchos Centros de MBE en múltiples universidades en todo el mundo. Hay que destacar los dos pioneros, el de Toronto (Universidad de McMaster, Canadá, <http://ktclearinghouse.ca/cebm>) y el de la Universidad

de Oxford en el Reino Unido (<http://www.cebm.net/>). Hay varias revistas que reflejan su nombre en su título: EBM, del grupo BMJ, fundada en 1996; J Evid-Based Med, fundada en 2008, ahora incluida en el JCR (Journal of Citations Report). Estas iniciativas han tenido su extensión a otros campos, como enfermería (World Evid-Based Nu) y en la medicina alternativa (Evid-based Compl Alt), ambas en el JCR.

c) Consecuencias de la MBE / metaanálisis

Lay hay positivas y negativas. Comenzamos por las primeras. Se ha contribuido mucho a la *evaluación de la calidad de los estudios*. Cuando se quieren combinar diferentes EC en un mismo resultado, los investigadores rápidamente se dan cuenta de que en las publicaciones faltan datos para juzgar la validez de los resultados. Esto promueve que se organicen grupos para proponer listas de verificación de lo que se publica. Inicialmente en 1994 se publica el SORT [*Standards Of Reporting Trials*, 1994], un esbozo que culmina dos años después en el primer CONSORT [Begg et al 1996] que no alcanza unanimidad y se modifica en 2001 [Moher et al, 2001] y en 2010 [Moher et al, 2010].

A la par que se intentan evaluar correctamente los EC, los metodólogos también quieren hacerlo con el metaanálisis. Se publica el QUOROM (*Quality Of Reports Of Meta-analysis*) [Moher et al, 1999], una escala para comunicar y evaluar los metaanálisis que se publicaban; le siguen luego otros protocolos. Casi simultáneamente le siguen otras declaraciones para evaluar pruebas diagnósticas (STARD en 2003, actualizada en 2015) y estudios observacionales (STROBE, www.strobe-statement.org).

Se mejora el conocimiento metodológico. Se mezclan, como se ha afirmado, varios procesos: el desarrollo de la metodología epidemiológica, la aplicación de la investigación a la clínica, el desarrollo de protocolos que faciliten al clínico la interpretación y aplicación de los estudios sólidos a la decisión en la cama del paciente, la priorización de los distintos diseños de investigación, etc. Es obvio que la MBE ha contribuido a la formación, no sólo en los egresados de las facultades, sino también en la modificación de los programas de pregrado.

Hay *nuevos errores* que no habían sido asumidos por la comunidad médica antes de la difusión de la MBE / metaanálisis. Uno de ellos es el *sesgo de publicación*. Sin una visión global del conjunto de estudios sobre

una pregunta de investigación no hubiera sido asumido nunca. Este sesgo fue sugerido por los psicólogos inicialmente, en una serie de publicaciones entre finales de los 1950s y comienzos de los 1960s [Sterling 1959; Smart 1964]. El resumen de estas aportaciones es la comprobación en aquellos años (cuando no había *referees* para los artículos y todo dependía del director de la revista) de que los artículos con resultados no significativos se aceptaban menos que los ofrecían un resultado llamativo, con independencia de la calidad de la metodología de la investigación. Esto pasó inicialmente desapercibido, en silencio. La psicología es muy importante, pero su repercusión es muy pequeña comparada con la medicina en cuestión de gasto del PIB (la psicología fue aceptada como disciplina sanitaria en España en 2011 en la Ley General de Salud Pública, no antes). La medicina (la salud) es la que más recursos consume del PIB después de los gastos de defensa (en España no): en EE.UU. es el 17.1% de su PIB frente a nuestro 9.4% y el PIB de EE.UU. per cápita es casi el doble del nuestro [Banco Mundial 2016].

Cuando el metaanálisis se extiende a la medicina, con un volumen de publicaciones y estudios muy superior a los de la psicología, los investigadores empiezan a plantearse si lo que se publica es representativo de lo que se investiga. Esto repercute sobre todo el proceso de aprendizaje, lo que preconiza la MBE: lo que se le oferta a la comunidad científica médica puede ser que no sea real y lo que se aprende puede estar basado en estudios que se publican en función de ciertas variables y que sus resultados pueden no ser válidos. Con la incorporación de la medicina al metaanálisis se multiplican los estudios reales (no basados en los supuestos de los psicólogos) y proliferan los métodos de valoración de este error, que hoy son estándares de una buena revisión sistemática.

Hay numerosas investigaciones que han mostrado las fuentes de error principales en el sesgo de publicación [Delgado, 2017]: por resultados significativos, tamaño de muestra (se publican más los estudios grandes), tipo de diseño (se publican más los EC y dentro de los estudios observacionales sobre todo lo que tienen resultados significativos), idioma (a revistas publicadas en inglés van más los resultados significativos de investigadores de otros países), conflicto de interés (los estudios financiados por la industria se publican más cuando favorecen sus intereses), existencia de financiación (cuando hay que justificar resultados ante un organismo patrocinador se publica más), prejuicio (hay temas en los que la comunidad científica tiene opiniones preconcebidas y si un estudio, aunque sea bueno, va en contra

de ellas se rechaza) y regresión a la media (el primer estudio sobre una asociación novedosa tiene una repercusión que los demás no tienen y se necesitan varios para rechazar al primero, un ejemplo paradigmático es la vacuna antimalaria de Patarroyo).

La segunda gran contribución de la MBE al conocimiento metodológico, que necesita a la revisión sistemática para su fortalecimiento, es la *comprobación de la 'heterogeneidad'*. Este término hace referencia a que los estudios difieren en sus resultados, algo que complica la vida al lector de 'evidencias' científicas cuando encuentra estudios aparentemente similares con resultados contradictorios. ¿A cuál hace caso? Bien, hay que recordar que nuestro método asumido de investigación se basa en la inducción, lo que implica que para adoptar antes una práctica se requiere la verificación del primer estudio que la sugiere, esto es, la repetición de un ensayo en otras poblaciones. Y cuando algo se repite hay variación en los resultados. Si se recuerdan los principios de causalidad de Hill [1965], el segundo es la 'consistencia', que los resultados en diferentes poblaciones y tiempos sean similares. La revisión sistemática con metaanálisis es en sí misma un análisis de este principio [Delgado, 2017]: tan solo se pueden establecer conclusiones para el paciente si hay homogeneidad, que los resultados son uniformes.

Se ha publicado mucho sobre la heterogeneidad, especialmente acerca de las pruebas estadísticas para detectarla, no tanto sobre sus causas, quizá porque para muchos investigadores sean obvias. Tras la lectura de muchas revisiones sistemáticas, los posibles determinantes se pueden estructurar bajo dos ejes: características metodológicas y características de lo que se investiga. Dentro de las primeras, el tipo de diseño es la más llamativa. Véase un ejemplo. Giovannucci et al [1993], en un metaanálisis sobre la relación entre colecistectomía y riesgo de cáncer de colon, encontraron una asociación global significativa, que no se producía en los estudios de cohortes (riesgo relativo –RR– = 0.97, $p > 0.1$), sino en los estudios de casos y controles (RR = 1.34, $p < 0.001$). El RR es el cociente del riesgo de cáncer en los expuestos –operados– entre el riesgo de cáncer de los no expuestos –no operados–. El valor 1 indica ausencia de relación: cuanto mayor sea de 1, mayor es la relación; un RR de 1.34 supone un aumento del 34% de riesgo.

Muchas otras características de metodología pueden influir en la presencia de este error: la forma de seleccionar / reclutar a la población, cómo se recoge la información, el tipo de análisis o el tratamiento de cierto

tipo de sesgos. Por ejemplo, en el estudio de la relación entre la vasectomía y el cáncer de próstata, el sesgo a controlar es el de detección: los varones vasectomizados son explorados en las zonas pudendas mucho más que los no sometidos a esa intervención, por lo que es posible detectar más fácilmente en ellos un cáncer de próstata. En el metaanálisis de Bernal et al [1998] sobre esta relación dividieron a los estudios en dos grupos: los que controlaban este error y los que no. En los estudios en los que era posible este error, el RR fue de 1.91, claramente significativo, mientras que en los se trataba adecuadamente este sesgo el RR fue 1.11, muy próximo al valor nulo (RR = 1).

La heterogeneidad también puede deberse al problema que se investiga. Esto puede originarse porque la exposición no es exactamente la misma (por ejemplo, un medicamento, con el mismo componente principal, puede ser diferente en otros componentes en diferentes países). También puede influir el tipo de efecto. Por ejemplo, en el metaanálisis ya citado de Giovannucci et al sobre colecistectomía y riesgo ulterior de cáncer de colon, los autores dividieron a los cánceres según la localización: proximal (colon ascendente, flexura hepática y transversa) y distal (colon descendente). A nivel global parece que la relación se produce con el cáncer de colon proximal (RR = 1.88, $p < 0.001$). Una estratificación posterior reveló que en los estudios poblacionales la asociación era muy poco relevante con el cáncer proximal (así lo es un RR de 1.33 y se volverá sobre ello). Donde emerge es en los estudios de casos y controles hospitalarios, los más sometidos a error (RR = 2.37, $p < 0.001$). Parece ser que la heterogeneidad se justificaba según el tipo de efecto. Conviene aclarar que no está reconocido que operarse de vesícula biliar aumente el riesgo de cáncer y sin embargo esto se publicó en la revista de mayor impacto del área de digestivo. Una explicación verosímil puede ser el sesgo de detección: el cirujano revisa gran parte de la zona donde ocurre el cáncer de colon proximal (donde se ubica la vesícula), antes de operar, durante y en el postoperatorio, lo que facilita el diagnóstico.


La mejora del conocimiento metodológico favorece la realización y el reconocimiento de los estudios de calidad. Esto se traduce en una *mejora asistencial*, en unos mejores resultados sanitarios. Hoy se trabaja con Guías Clínicas, que garantizan la uniformidad de actuación y una menor variabilidad asistencial. Es una realidad que los indicadores sanitarios continúan mejorando, incluso con la crisis y los recortes que ha habido. Según los datos del INE (Instituto Nacional de Estadística) la expectativa


de vida y la mortalidad infantil han progresado favorablemente desde 2007 hasta la actualidad. (Esto supone que con menos dinero se puede mejorar, la pregunta es ¿qué hubiera sucedido sin recortes?).

No obstante, la difusión de la MBE no está exenta de limitaciones. Las más importantes son las siguientes (modificadas de Gol y Llano [2012]):

- Se pierde el pensamiento fisiopatológico en la práctica clínica.
- Infravalora la experiencia e instinto, el ‘arte’ de la medicina. Cuando no hay datos, y hay bastantes situaciones en que esto se produce, la experiencia y el ‘ars’ tienen importancia.
- Falta de tiempo, capacidad y medios para valorar críticamente los estudios que sustentan una decisión.
- Minusvalora las consecuencias de la MBE más allá de la práctica clínica: distribución de recursos, política sanitaria y gestión clínica.
- Riesgo de caer en el fundamentalismo metodológico.
- No se tiene en cuenta el coste: lo bueno puede ser caro, lo que agrava la disputa entre economistas, gestores y médicos.

También hay limitaciones particulares. La primera es que no se aplican con frecuencia las directrices de la MBE. Dos ejemplos recientes. En las recomendaciones realizadas por la OMS se ha comprobado que con frecuencia se basan en estimaciones de baja confianza [Alexander et al, 2014]. Algo similar se ha observado en Atención Primaria: el 62% de las publicaciones que apoyan las recomendaciones en las guías de práctica clínica eran de dudosa relevancia para los pacientes de atención primaria [Steel et al, 2014]. Las barreras para la aplicación de la MBE ya fueron descritas hace 14 años por Grol y Grimshaw en el Lancet [2003]. Las dividieron en tres contextos (aunque algunos aspectos se solapan): el organizativo (falta de tiempo, riesgo de quejas, expectativas-deseos del paciente, etc.), social (uso de rutinas habituales, médicos prestigiosos que no comparten las ‘evidencias’, conocimiento obsoleto y la presión de la industria farmacéutica), y el profesional (falta de certeza clínica, autoconfianza en las propias capacidades, la necesidad de hacer algo ante la ignorancia, y la incapacidad de valorar un estudio).

En las barreras anteriores se hace referencia a la formación. A lo largo de mi experiencia como epidemiólogo he comprobado el esfuerzo de muchos profesionales por asimilar un concepto nuevo, como la MBE, para q 

no fueron formados. Hasta mediados los 1990 no se cambian los programas de formación en medicina y tan solo para introducir una asignatura de 'epidemiología', muchas veces desubicada  absurdo impartirla en 1º de medicina, como se hace en muchas facultades. Por lo tanto, la adaptación de estos profesionales a los nuevos tiempos dependía de la realización de cursos y la lectura de textos. La realidad es que los médicos y otros profesionales sanitarios no quieren ser matemáticos y la estadística es una asignatura casi accidental en el currículo, por desgracia, que no es esencial para el progreso como profesional en la clínica, a la que se dedican la mayoría.

Si alguien lee un texto de MBE o las directrices como CONSORT, STARD, etc. todo se orienta hacia como hacer las cosas bien, sin la menor profundización en las razones matemáticas-estadísticas del porqué de las recomendaciones. Todo está muy suavizado en esta información, desprovisto de cualquier arista matemática que produzca rechazo en el lector. Es una diferencia con el catecismo de la Iglesia Católica, que dedica el mismo espacio a las virtudes y a los pecados. El 'pecado' en la MBE es la comisión de un sesgo. No basta con indicar el camino del estudio correcto, sino ilustrar las consecuencias de desviarse de esa ruta. Ese conocimiento es lo que diferencia al experto del iniciado: el experto enseña con números lo que sucede cuando no se opta por la decisión correcta. Derivado además de ese conocimiento, el profesional de la epidemiología sabe que el diseño perfecto no existe y que a veces para llegar de A a B, la vía directa no es factible, hay que dar un rodeo, y que hay errores asumibles que no van a afectar al resultado de forma relevante. Me he visto aporreado en algunas publicaciones por evaluadores que se habían leído el libro gordo de Petete, el del humorista-filósofo Pedro Ruiz, en este caso un texto general de MBE y que sus comentarios revelaban una profunda ignorancia que no merecía la pena rebatir: se aposentan en el 'yo sé' cuando su saber era en realidad muy superficial. Así como la clínica avanza, así lo hace la epidemiología y estadística. El clínico se preocupa de su campo, y no suele tener tiempo para profundizar en otros terrenos. Hay que ser multidisciplinar y confiar en otros profesionales.

Un ejemplo es el centrarse en el valor mítico de la asociación al 5%. Es una variable continua, ¿Qué diferencia real hay entre un valor p de 0.049 y otro de 0.051? Se ignora con frecuencia el valor de la magnitud de una asociación, medido por el RR. Un ejemplo de los muchísimos que se podrían citar es el siguiente. Yang et al [2014] analizaron el consumo de grasas con el cáncer de mama, en concreto el cociente de omega-3/omega-6, en 11

estudios de cohortes, un total de 274135 mujeres. El RR fue de 0.9 (con significación al límite, intervalo de confianza 95% = 0.82-0.99). Con una visión histórica, lo primero que hay que saber es que el metaanálisis tiene un exceso de potencia estadística (posibilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo que en realidad es irrelevante). Ya en los años 1980 importantes estadísticos, como Sir Richard Peto, recomendaron que se exigiera un mayor nivel de significación al metaanálisis, 0.01 ó 0.001. Fue baldío, la p del 0.05 había calado tan hondo que no se pudo cambiar para una situación particular. Lo segundo a valorar es que cualquier experto en metodología sabe que los estudios de observación (incluidos las cohortes) están mucho más sometidos que los EC aleatorizados al sesgo de confusión, ya sea por variables no incluidas en el análisis o por variables no adecuadamente medidas (y en epidemiología nutricional, como lo es el ejemplo anterior, esto es la norma). Ese error residual puede justificar fácilmente variaciones de un 20% o más en un RR, sobre todo cuando el efecto es infrecuente (y el cáncer de mama lo es, afecta a 1 de cada 1000 mujeres por año) [Mickey y Greenland 1989]. Pues bien, el RR del estudio de Yang et al es 0.9, tan solo un cambio sobre el valor nulo del 10%.

Una segunda limitación en la MBE para los no iniciados en metodología es la idolatría del EC paralelo aleatorizado. Todo tiene que pasar por esta cima del diseño de investigación. ¿El uso de la penicilina se generalizó por un EC de grupos paralelos? No. Imaginen la situación a finales de los 1920s. Se tiene algo que mata las bacterias en pacientes infecciosos. ¿Qué se hizo entonces? Se tomaron pacientes con sepsis, cuya supervivencia era inferior al 10% entonces, y se les dio. Supóngase que sobrevivieron 8 de 10. ¿A alguien se le ocurre hacer un estudio paralelo con grupo control y condenar a muerte a 8 de 10 para tener un EC paralelo ideal? ¿O seguiría con otra serie de 10 sépticos sin grupo control? En los libros de MBE no se habla de ética y los iniciados ignoran el principio elemental de que un EC aleatorizado sólo se puede hacer cuando hay duda razonable entre las opciones.

Un ejemplo reciente de lo anterior: el bortezomib en el tratamiento del mieloma múltiple se aprobó por la Food and Drug Administration estadounidense sin ningún EC en fase III en 2002 (se relata esta historia en [Delgado et al, 2017]), por la sencilla razón de que se habían alcanzado un 30% de remisiones completas en una enfermedad que hasta entonces tenía un 0% de éxito terapéutico. Pues bien, en 2009, como miembro del Comité Autonómico de Ensayos Clínicos de Andalucía (CAEC), asistí al

rechazo de un EC propuesto por un grupo nacional de profesionales en el que se comparaban dos estrategias de tratamiento con bortezomib (sin grupo placebo), porque uno de los miembros convenció al resto de que era necesario un grupo placebo, a pesar de mi apasionada defensa sobre la ética y la finalidad de los EC; por fortuna, la semilla plantada germinó y varios de los asistentes en comunicaciones posteriores cambiaron su voto. La priorización excesiva de los EC con grupos paralelos, sin tener en cuenta que otros diseños pueden dar respuesta es un peligro de los iniciados en la MBE. Por eso, siempre recuerdo el texto humorístico y algo grotesco del anónimo '*Clinicians for the Restoration of Autonomous Practice (CRAP) Writing Group*' sobre la MBE en el BMJ en 2003, en el nº jocoso del 28 de diciembre.

Otra limitación que se puede destacar es la confianza ciega en las escalas de valoración de estudios de investigación. Los miembros de la Colaboración Cochrane usan con mucha frecuencia la escala de Jadad et al de 1996. Es una herramienta sencilla que resume todos los aspectos complejos del diseño de un EC en tan solo tres ítems (por ejemplo, la primera escala de Chalmers et al [1981] tenía 4 páginas y 37 preguntas): EC aleatorizado (1 punto por decirlo, pero si el método de reparto no es correcto pasa a 0, y si es correcto a 2), doble ciego (1 por decirlo, si el método descrito es incorrecto pasa a 0, y si es correcto a 2) y los abandonos (si se describen 1 punto). En el libro de la Cochrane se asume que una puntuación de 3 o más en la escala de Jadad indica que el estudio es correcto.

Supóngase el siguiente ejemplo, basado en una situación real. Todos los EC aleatorizados sobre el beneficio de la transfusión sanguínea frente a los expansores del plasma en los pacientes operados con circulación extracorpórea muestran que la estancia postoperatoria es menor cuando se usa sangre para reponer las pérdidas. Todos esos ensayos han sido correctamente aleatorizados y analizan las pérdidas, pero no son doble ciego, porque los cirujanos saben lo que reciben los pacientes, dado que no hay ningún colorante inocuo (en el grupo de los expansores) que permita enmascarar al cirujano sobre el tratamiento recibido, que es el responsable del alta hospitalaria. Según estos principios, estos EC recibirían una puntuación de 3 (no son doble ciego) y pasarían el umbral de calidad de la Cochrane. En un momento futuro, un investigador preocupado por el coste y complicaciones de la transfusión (las pérdidas en la operación son pequeñas) busca a un químico para que le indique un colorante, una sustancia inocua, con el que enmascarar al tratamiento. Lo consigue. Pide

permiso a los cirujanos cardiovasculares y por vez primera realiza un ensayo doble ciego en el que el cirujano no sabe lo que recibe el paciente (y así no puede influir en el alta). Se realiza el EC y se observa que la estancia postoperatoria es la misma en cada grupo. Es el único EC realmente correcto. Si un 'cochranita' hace un metaanálisis (para muchos con un nivel de 'evidencia' superior al EC individual, ver simplemente las escalas de priorización diferentes diseños de los centros de MBE de Oxford y Toronto) se tumba el resultado. La moraleja de este ejemplo real es que para cada asociación o problema de investigación hay errores (sesgos) esenciales que pueden condicionar un valor final sesgado. No se debe uno basar en la puntuación general de la escala (aprobado o suspenso), sino en que no se comete un error fundamental para ese problema. Es perfectamente posible que todo sea casi perfecto, pero si se comete el error capital (puede ser una puntuación de 9 sobre 10), hay que desechar el estudio. Es recomendable huir de puntuaciones de calidad global de un estudio.

III. LA EPIDEMIOLOGÍA Y LA BUENA CONDUCTA DE LA POBLACIÓN

La población general se influye mucho por lo que recibe de los medios de comunicación. Para una gran parte de ella un investigador es alguien mirando por un microscopio o manejando tubos de ensayos y placas en un laboratorio lleno de costosas máquinas de análisis. No le conceden tanta importancia a los que manejan tan solo encuestas que luego se procesan en el ordenador. Es comprensible en un mundo en el que la tecnología supone uno de los objetivos. A pesar de ello, un par de ejemplos de cómo el investigador con encuestas puede aportar soluciones para prevenir la enfermedad antes de que la tecnología dé respuestas del porqué, pero requiere que la población se crea sus recomendaciones.

El primero es John Snow (1813-†1858), médico inglés que debía ser muy reputado para poder atender a la reina Victoria en dos de sus partos. El cólera en el siglo XIX había alcanzado Europa (gracias a la aplicación de la máquina de vapor a los buques, que acortaba mucho los viajes desde India). Snow dedicó sus ratos libres a investigar el mecanismo de transmisión del cólera y hacía encuestas a los familiares de los fallecidos (entonces era mortal, hoy es intrascendente si la rehidratación es correcta, no hacen falta antibióticos). Tras el análisis de numerosos brotes postuló que ‘algo’ pasaba de las heces al agua, que luego contagiaba a los que la bebían, aparte de la transmisión directa entre afectados y cuidadores (el lavado de manos no era algo habitual). Debe recordarse que la teoría prevalente de origen de la enfermedad era la de los ‘miasmas’, algo indefinido llevado por el aire. Los trabajos de Snow supone el origen de una teoría microbiológica que se confirmó tres décadas después cuando Robert Koch (1843-†1910,

premio Nobel en 1905) aisló a *Vibrio cholerae* en 1883 como responsable de la enfermedad (en realidad Filippo Pacini en 1854 lo había aislado, pero publicado en italiano, y no fue reconocido hasta bien entrado el siglo XX, en 1965, 111 años después). Lo importante de los trabajos de Snow es que la prevención del cólera se podía hacer sin conocer la causa específica. El propio Snow en el brote de la calle Broad quitó la manivela de extracción de agua del pozo que había en la calle al identificar que el origen de la enfermedad estaba allí, para así detener la cadena de propagación de la enfermedad.

El anterior es un ejemplo histórico, en el contexto de una población ignorante, con disparatadas desigualdades en clase social. No era posible para un investigador transmitir sus conclusiones a la población, tanto más cuando era en su mayoría iliterata y no había los medios de comunicación que hoy existen.

El segundo ejemplo es mucho más reciente. El sida estalló en 1981, una enfermedad identificada por epidemiólogos de los CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta), tras recibir tres certificados de defunción en varones jóvenes por una inmunodeficiencia en un mismo hospital de San Francisco. Era algo demoledor, desconocido. Las investigaciones epidemiológicas rápidamente establecieron los mecanismos de transmisión de lo que indudablemente parecía una enfermedad infecciosa: contagio sexual, productos sanguíneos y drogas por vía parenteral por el uso compartido de jeringuillas. Esto ya establecía pautas de conducta de prevención de transmisión de la enfermedad en los grupos de riesgo. Si la población hubiera modificado sus prácticas la epidemia se hubiera aminorado. Estos resultados alcanzaron los medios de comunicación; por ejemplo, el *New York Times* el 11 de mayo de 1982 enunciaba los mecanismos de transmisión, pero no hacía recomendaciones sobre su prevención [Altman 1982], pero sí el 6 de febrero de 1983 [Marantz 1983]. Esto en absoluto resta importancia al descubrimiento del virus por Françoise Barré-Sinoussi y Luc Montagnier en 1983 (premios Nobel en 2008), que junto a Robert Gallo, facilitaron la detección del virus en la sangre y derivados y así evitar ese mecanismo de transmisión.

Aparte de la falta de reconocimiento de la población general a la epidemiología como disciplina básica de investigación está su menor credibilidad a la hora de hacer recomendaciones frente a otras especialidades, más acreditadas por el éxito en el tratamiento de la enfermedad. ¿Quién

mejor que el neumólogo para aconsejar sobre el tabaquismo? ¿No es acaso el cardiólogo o el internista el que mejor puede asesorar sobre el colesterol en la dieta? ¿Se podría dudar por un paciente que los especialistas en aparato digestivo son los más idóneos para informar sobre el consumo de alcohol seguro? Vamos a continuación a analizar estos factores y otros y las repercusiones sobre la conducta y quiénes son los que los han investigado.

III.1 Colesterol y las grasas

La Salud Pública intenta dar respuestas a lo que sucede en la población. Tras la 2ª guerra mundial, las estadísticas americanas indicaban que la primera causa de muerte no eran las enfermedades infecciosas, sino las crónicas, y el principal responsable era el infarto de miocardio. Poco se sabía de las causas de la cardiopatía isquémica. Aquí es donde se produce el cambio de paradigma de modelo de investigación, ya citado (las infecciosas son más simples en sus mecanismos de causalidad). En este apartado, hay que referir que los organismos públicos de EE.UU. deciden emprender un estudio en la localidad de Framingham, cerca de Boston, para desvelar las causas de la arterioesclerosis. Ponen al frente a Thomas R. Dawber, un funcionario del servicio de Salud Pública norteamericano; luego, en 1966, el siguiente director del estudio fue William B. Kannel, formado con Dawber, que sí era un clínico de origen, un cardiólogo. El estudio Framingham ha sido pionero en el descubrimiento de los factores de riesgo de las enfermedades cardiovasculares con origen en la placa de ateroma. Fue el primero en identificar la tríada principal de factores de riesgo: colesterol elevado, tabaquismo e hipertensión arterial [Kannel et al, 1961].

El estudio Framingham pone el énfasis en el colesterol por vez primera en la historia. Muchos estudios después han replicado y afinado sus resultados. Hoy vemos en la TV anuncios referentes a productos que ayudan a controlarlo con productos alimentarios / dietéticos ‘saludables’. El colesterol, un lípido, traslada el problema a las grasas de la dieta y comenzó en los 1960 una batalla que todavía sigue y que tiene grandes consecuencias para la población, no sólo para su conducta, sino también para la economía de macroescala.

Muchas investigaciones de laboratorio se sucedieron para comprender las variables dietéticas que se ligaban a la elevación del colesterol. En principio se consideró que la dieta rica en grasa saturada y en colesterol

era la responsable de un colesterol sérico aumentado. Por el contrario, se comprobó que los ácidos grasos poliinsaturados (PUFA), contenidos en las semillas (girasol, soja, etc., muy extendidos en los EE.UU.), descendían el colesterol. Eran estudios realizados en animales de experimentación y en voluntarios humanos, centrados tan solo en el efecto a corto plazo del cambio en el colesterol, no en el efecto auténtico de si la grasa en la dieta influía en la incidencia de la enfermedad cardiovascular. Estos estudios tuvieron como consecuencia que se postergara el papel del aceite de oliva y se potenciasen a otros tipos de aceites. Este autor recuerda como cambiaron campos enteros de olivos a plantas de girasol entre Porcuna y Cañete de las Torres entre finales de los 1960 y los 1970.

La epidemiología encontró una solución al dilema de los aceites. El estudio en Framingham se había replicado en varios países (Grecia, Italia, Holanda, Finlandia, Japón y Yugoslavia). Aquí, al igual que en Framingham, el efecto era la incidencia de enfermedad cardiovascular. Un análisis de los 7 países condujo a formular la hipótesis de la dieta mediterránea [Keys et al 1986]. Ancel Keys (1904-†2004), fisiólogo de origen, maestro de Francisco Grande Covián, cambió su punto de vista y pasó de la defensa de los aceites con PUFA a ser adalid de la dieta mediterránea y del aceite de oliva. A pesar de ser una figura indiscutible su opinión fue muy discutida. Detrás de una recomendación dietética hay una política nutricional y una política agraria, mucho dinero, que financia directamente o indirectamente (con impuestos), lo que les beneficia. Hemos tenido que llegar al ensayo PREDIMED, realizado en España por una adecuada mezcla de epidemiólogos y otros profesionales sanitarios, para tener una prueba definitiva del papel de la dieta mediterránea y del aceite de oliva en la prevención cardiovascular [Estruch et al, 2013].

La epidemiología también ha desmentido algunas conclusiones con repercusión en el estilo de vida, como el consumo de huevos (alto contenido en colesterol) y su relación con la enfermedad cardiovascular: más de un huevo al día no aumenta el riesgo, así de sencillo [Hu et al 1999], aunque todavía algunos mantienen lo contrario. Ni tampoco la dieta baja en grasa descende el riesgo cardiovascular, otro mito muy prevalente en nuestra sociedad y entre los profesionales sanitarios. En el ensayo estadounidense Women's Health Initiative el bajo consumo de grasas no afectó a la incidencia de la enfermedad [Prentice et al, 2006].

Por razones de simplicidad no se va a entrar en el contribución de la epidemiología nutricional en otros aspectos, como el consumo de

verduras, frutas, legumbres, etc. Una breve nota sobre el consumo de carnes procesadas, entre las que se incluyen nuestro jamón, salchichón, chorizo. En 2015 la Agencia Internacional de Investigación del Cáncer (IARC) las clasificó como nivel 1: carcinógenos probados; se basan en un metaanálisis de estudios observacionales (junto a estudios de laboratorio en animales), en el que se promedia un incremento del riesgo de cáncer del 20% por cada 50 g de consumo [Domingo y Nadal, 2017]. Este incremento de riesgo puede justificarse por factores de confusión residuales, como se ha mencionado antes. No obstante, los resultados ahí están. ¿Habría que recomendar un cambio de hábitos de consumo en uno de los países con mayor expectativa de vida del mundo?

III.2 Tabaco

En los años 1950 se empiezan a realizar los primeros estudios serios sobre los efectos del tabaquismo en las enfermedades crónicas, sobre todo el cáncer. La mayor parte de ellos eran epidemiólogos y matemáticos. El mejor de los estudios fue el ya mencionado estudios de casos y controles publicado de Sir Austin Bradford Hill y Sir Richard Doll (epidemiólogo), en el que se analizaba de manera preliminar el papel del tabaquismo en el cáncer de pulmón [Hill y Doll, 1950]. Con posterioridad, estos mismos autores realizarán el British Doctors Study, un estudio de cohortes en médicos británicos que empezó en 1951 y terminó en 2001, en el que de manera más válida se documentaron los efectos perniciosos del tabaquismo activo sobre el cáncer, especialmente sobre el de pulmón. Tras estos estudios iniciales, una pléyade de investigaciones en diferentes partes del mundo se lanzó a documentar todos los riesgos que supone el tabaquismo, primero el activo y luego el pasivo. La población ha sido reacia a creerse estas asociaciones negativas, como lo refleja la tardanza en tomar medidas de restricción.

En 1964 se publicó el informe del Jefe del Servicio de Salud Pública estadounidense sobre la relación entre tabaquismo activo y cáncer de pulmón [Surgeon General, 1964]. A pesar de los datos demoledores, no se toman medidas poblacionales hasta los años 1980; por ejemplo, en 1986 se empieza a prohibir que se fume en hospitales y centros docentes americanos. En España, la primera medida legislativa fue el RD 192/88 de 4 de marzo de 1988, con la prohibición de fumar en los hospitales, 24 años después del informe americano.


Fumar activamente es una decisión personal, pero fumar pasivamente no. En el siglo pasado, los mismos principios mecanicistas que podrían hacer responsable al tabaquismo activo de varios cánceres podrían ser igualmente válidos para el tabaquismo pasivo. Ya en el último cuarto del siglo XX aparecieron los primeros estudios, pero no es hasta una revisión de la Agencia de Protección Ambiental americana (EPA) en 1993, cuando este organismo considera al humo ambiental de tabaco como carcinógeno, con un RR de 1.23. Esto supuso una gran polémica en EE.UU., ya que la regulación del mismo podía ser inminente, con el consiguiente perjuicio para la industria tabaquera. Se acusó de traición, mala conducta científica a la propia EPA. Hubo un juzgado que rechazó el informe de la EPA y aceptó las reclamaciones de la industria tabaquera contra esta agencia [Gori y Luik, 1999]. La comunidad científica se lanzó al debate y se sucedieron varios metaanálisis, el primero por Zhong et al [2000] y el último por Kim et al [2014], que vienen a ser coincidentes en sus resultados: el humo ambiental de tabaco incrementa el riesgo de cáncer de pulmón un 30%, un valor muy inferior al tabaquismo activo, que aumenta el riesgo casi un 2000%. La población no sabe habitualmente de números, tan solo de prohibiciones o recomendaciones. La prohibición de fumar en el interior de un edificio les lleva a pensar que el humo de tabaco ambiental es tan peligroso como la inhalación directa de un cigarrillo (aunque el riesgo es 70 veces inferior).

III.3 Alcohol

Lo primero que se conoció de los efectos del alcohol fue su efecto sobre la violencia y la degradación intelectual y moral a la que conducía, lo que condujo a la llamada Ley Seca en 1920 en EE.UU. Esta ley se derogó en 1933, tras el triunfo de Roosevelt en las elecciones presidenciales de EE.UU. El abandono de esta ley se produjo por la influencia de la población (quería beber) y tras la comprobación que tras su promulgación lo único que había descendido eran las muertes por cirrosis hepática, ampliamente superadas por los crímenes en el tráfico y la venta ilícita de alcohol.

Los efectos del alcohol sobre el hígado eran conocidos desde principios del XX. Lo que resulta llamativo en esta historia es que a pesar de su responsabilidad en la violencia doméstica no se le implicara en la accidentalidad viaria, tanto más cuando los modelos causales violencia y accidentalidad son comunes. Hasta entonces, muchos científicos pensaban que el alcohol no se relacionaba con la accidentalidad. Puede parecer

sorprendente pero es así. No fue hasta 1959, cuando un médico formado en Salud Pública, William Haddon, Jr., fue el primero en documentar de manera científica el papel del consumo del alcohol en los accidentes viarios. Haddon realizó un estudio de casos y controles en las carreteras del condado de Westchester, en el estado de Nueva York: por cada conductor accidentado seleccionaban a la misma hora (aproximadamente) en el mismo día un conductor que circulaba por otra carretera similar y a los dos se les sacaba sangre (la policía de tráfico participaba). Se documentó una cifra mayor de alcoholemia en los accidentados [Haddon y Bradess, 1959]. Hoy se considera al alcohol como el factor principal de riesgo de los accidentes.

El estudio de Haddon y los subsiguientes han influido en nuestras vidas. Antes de 1999 el límite en España de alcoholemia era de 0.8 y se redujo a 0.5. Esto supone un cambio de hábitos. El alcohol es la droga occidental por naturaleza. Se añade que España es un país  productor de bebidas de calidad, que además se intenta potenciar de manera estatal, sobre todo en la exportación. Si se atienden a los modelos de causalidad el alcohol mantiene una relación directa y sin umbral con el riesgo de accidente. De acuerdo con las propias tablas de la DGT una alcoholemia de 0.5 (en aire espirado 0.25), que se consigue con dos cervezas, multiplica el riesgo por 2. Esto significa que una cerveza tan solo ya aumenta el riesgo, aproximadamente un 50% (superior al humo de tabaco ambiental sobre el cáncer de pulmón), pero se acepta, es tolerante con los hábitos de la población. Hay países, como Australia o Japón, en los que sus niveles de sanción para el conductor son que superen el cero.

No se va a entrar en la relación del alcohol con otras enfermedades: cáncer, enfermedad cardiovascular, afectación del sistema nervioso, en el embarazo (síndrome alcohólico fetal, bajo peso al nacimiento, mortalidad general y en los ingresos hospitalarios y enfermedad cardiovascular [Delgado et al, 2003]. Esta información publicitada por muchos medios de comunicación debieran conducir a un descenso del consumo, pero no es así, como lo refleja la encuesta EDADES del Plan Nacional sobre drogas [2017]. Lo que es grave son los resultados de la encuesta ESTUDES en estudiantes de enseñanza secundaria [Plan Nacional sobre Drogas 2016], del mismo organismo, sobre los adolescentes, que revelan un aumento problemático del consumo de riesgo de alcohol en los jóvenes, con casi un 50% de jóvenes entre los 16 y 18 años que consumen más de 50 ml de alcohol al día. Es mucho. Hay que plantearse por qué una sociedad rica, con sobreabundancia de oportunidades, no elige un estilo de vida que la alargue.

Algo falla y no se puede aducir el paro de los egresados en la universidad: es un consumo elevado de alcohol (y otras drogas) en la adolescencia, antes de que se enfrenten a un futuro. La epidemiología social debería analizar este grave problema y no la ha hecho.

III.4 Actividad física

Nuestros hábitos se influyen por las condiciones de vida. Cuando llegué a Jaén en 1967, con 9 años, no había instalaciones deportivas en la ciudad, salvo el campo de frontón de la piscina del Estadio de la Victoria y las propias del colegio de los HH. Maristas, nada más. Las generaciones *baby-boom* españolas van desde 1958 hasta 1962. A partir de ahí la natalidad ha ido disminuyendo hasta valores insostenibles con la renovación demográfica. Queríamos hacer deporte y no había instalaciones. Hoy, con muchos menos jóvenes, la administración pública ha proporcionado muchos centros. A pesar de esto, la obesidad juvenil es en la actualidad un problema grave. Es obvio que el exceso de peso depende del gasto y de la ingesta. Ya se ha hablado de la ingesta y ahora es el momento de hablar de la necesidad de ‘moverse’.

En otros campos los clínicos se involucraron desde el inicio, aunque de manera secundaria, tras el inicio del trabajo de los epidemiólogos. En el terreno de la actividad física no y han sido otros profesionales (maestros, ciencias del deporte, fisioterapeutas, etc.) los que han contribuido. Hay que resaltar el papel del epidemiólogo Ralph Paffenbarger, primero en Harvard y luego en Stanford (California). En su cohorte de antiguos alumnos de Harvard fue el primero en documentar los beneficios de la actividad física sobre la salud cardiovascular [Paffenbarger et al 1978a, 1978b], y luego se centró en otros beneficios sobre la salud.

Desde los trabajos pioneros de Paffenbarger ha habido una sucesión enorme de estudios que han validado sus resultados y se han focalizado en muchos otros efectos. El efecto principal de la actividad física es sobre el descenso de la obesidad, lo que se ha dado en llamar la epidemia del siglo XXI [GBD, 2017]. Según la Encuesta Nacional de Salud de 2016 (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad), la obesidad se sitúa en el 17%. Cuando se incluye el sobrepeso (un índice de masa corporal = peso en kg / talla en m² > 25) es del 61% en varones y 45% en mujeres, y lo que más preocupa es que el 24% de los adolescentes tienen sobrepeso.

Es una de nuestras peculiaridades, porque en la mayor parte del mundo, la obesidad es más frecuente en las mujeres que en los varones. La obesidad aumenta la mortalidad: sobre todo por enfermedad cardiovascular, diabetes, insuficiencia renal crónica y ciertos tipos de cáncer. Disminuye además la calidad de vida por la menor capacidad de movimientos y la sobrecarga de las articulaciones [GBD, 2017].

El corpus Hipocrático decía en el siglo IV antes de C que *“Todas las partes de nuestro organismo que tienen una función, si se usan con moderación y se ejercitan en las tareas a las que están acostumbradas estarán saludables, bien desarrolladas y envejecerán más lentamente, pero si no se utilizan y se abandonan, serán más proclives a la enfermedad, defectuosas en el crecimiento y envejecerán rápidamente”*. Los estudios epidemiológicos de nuestra época no han descubierto nada nuevo: la vida sedentaria acelera el envejecimiento. Transmiten a la población lo mismo que se escribió hace 2500 años. Es la población la que tiene tomar conciencia de que tiene transmitir a las nuevas generaciones la necesidad de mantenerse activo y dosificar todas las actividades que implican sedentarismo (consolas, ordenadores, móviles y TV). Las recomendaciones de actividad física para mantenerse sano no son duras. Los *Centers for Disease Control and Prevention* y el *American College of Sports Medicine* recomiendan en los adultos: “30 minutos acumulados de actividad de intensidad moderada en la mayoría de, preferiblemente todos, los días de la semana”. La intensidad moderada supone un gasto energético de 3 a 6 METs (consumir una kilocaloría por kg de peso y hora) y se incluyen dentro de ellas las siguientes: paseo a un ritmo vivo (5-6 km/h), bici (≤ 16 km/h), nadar a buen ritmo, ping-pong, golf (sin coche o llevando los palos), pescar de pie, remo (3-6 km/h), limpieza general de la casa, cortar césped con segadora a motor, pintar –brocha gorda- en el hogar, etc.

III.5 La epidemiología y la conciencia social

Uno de los campos más interesantes es el estudio de las desigualdades en salud. Es el análisis epidemiológico de que los beneficios de un sistema público universal no se trasladan por igual a toda la población. Es obligado citar al informe Black sobre desigualdades en el Reino Unido [Black Report, 1980], el pionero en este campo. Fue la primera comprobación de que la salud no era la misma para la ciudadanía de un país con un servicio nacional de salud cuyo objetivo primordial era eliminar estas diferencias. Los resultados principales eran los referentes a la clase social:

las clases altas gozaban de muchos mejores indicadores sanitarios que las clases más desfavorecidas. Parecía que desde los trabajos del abogado Edwin Chadwick [1842] no se había progresado mucho: fue el primero en destacar en el mundo occidental que la pobreza era la causa de mortalidad de los trabajadores.

Desde el Black Report muchos epidemiólogos han dedicado sus esfuerzos a señalar que, a pesar de la existencia de un sistema sanitario público, las desigualdades en salud persisten. Esto es útil para los gobiernos, aunque no sea agradable para ellos tener que reconocer que sus tareas en el campo de la igualdad son muy perfectibles. Los resultados también se difunden a la población para que haga palanca y se cambien estas situaciones. En el Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, que todavía dirijo, tenemos un programa dedicado a esto. Hay diferencias geográficas, territoriales, por edad, por sexo, por clase social y por otras variables. La crisis que hemos padecido no ha repercutido por igual en toda la población.

III.6 ¿Sigue la legislación los dictados de la investigación?

En principio la respuesta debería ser un sí rotundo, pero la realidad es contundente en que no siempre sucede así. Los gobernantes legislan para proteger a la población, pero a veces tropiezan con poblaciones tozudas, que quieren persistir en sus conductas, o protegen los intereses de la producción.

El gobierno legisla en función de un parámetro, el RR. Existe un aumento de riesgo por el humo de tabaco ambiental, parece indudable, pero el incremento de riesgo, basado en estudios observacionales, está dentro de lo justificable por confusión residual. Nuestra legislación antitabaco (nuestra ley 42/2010 de 30 de diciembre) acomoda, por decirlo suavemente, la voluntad de un pueblo y sus políticos. Sigue permitiendo fumar en el interior de las casetas de feria, porque no son edificaciones en sentido estricto. Esto es una grave contradicción con la realidad, porque ¿quién no ha entrado en una caseta ferial en la que se puede cortar el humo con un cuchillo? Otra posible deducción es que el legislador, que vela por la salud de la población, considera que la exposición ferial durante una semana es ‘intrascendente’. El gobierno se preocupa de la calidad del aire. El RR de cáncer de pulmón por la contaminación, autos –sobre todo los diésel, que emiten más partículas y óxidos de nitrógeno- y calefacciones,

en las ciudades es algo menor, pero significativo: 4% por cada 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ de aumento en el NO_2 [Hamra et al 2015] y un 9% por el mismo incremento en partículas de menos 2.5 μ [Hamra et al 2014]. La media diaria de partículas no debe superar los 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, según nuestra legislación; un cambio de 20 a 50 (dentro de la legalidad), supondría un incremento del 27% de riesgo, muy parecido al humo de tabaco ambiental. ¿Por qué la legislación no es tan rigurosa con estas situaciones de riesgo? Si se sabe que los coches diésel son más contaminantes que los de gasolina, ¿por qué no se penaliza su uso?

Ya hemos visto que se permite fumar en las casetas de feria (si no son un ‘edificio’), porque el gobernante no quería perder los votos de los que asocian la diversión al tabaco. España es uno de los países con mayor consumo de alcohol per cápita. Es difícil pues que se pueda adoptar medidas legislativas como las de otros países (Japón, Australia) de alcohol cero en los conductores y se toleran 0.5 g/l, que aumentan el riesgo.

Hay otros ejemplos y uno de ellos es el uso del casco, tanto para la bicicleta como para las motos. Hoy parece algo cotidiano, pero tardó su implantación. A finales de los 1970 fue obligatorio para las motos de al menos 125 cc en carretera (no en ciudad). En agosto de 1982, la medida se amplió: siempre para las de al menos 125 cc y en la carretera para las motos de menos de 125 cc; los ciclomotores quedaron exentos (El País, 10 de agosto de 1982). Esto es una medida que sorprende hoy. ¿No tienen todos dos ruedas? ¿Es que un impacto a 50 km/h en un ciclomotor no es suficiente para destrozar un cráneo? Obligaba a un gasto a los humildes (motos de pequeña cilindrada y ciclomotores) y a la incomodidad de llevar el casco tras apearse del vehículo. Evitar estas ‘incomodidades’ al parecer neutralizaban el riesgo aumentado de fractura craneal en caso de accidente (¿?). No fue hasta 1992 cuando se generalizó el uso del casco para todo tipo moto o ciclomotor y en todo momento.

En EE.UU., el país de la libertad individual, la controversia sigue todavía. El argumento de muchos motoristas es que adquirieron una moto para sentir el aire sobre su pelo y ser libres. Todavía hay estados, como Illinois e Iowa, en los que no hay ley impositiva sobre uso del casco en motos [MAPFRE, 2016].

El casco obligatorio en las bicicletas llegó más tarde en España. La Unión Ciclista Internacional (UCI) aprobó el uso obligatorio del casco en mayo de 2003 (El País 2 de mayo de 2003) con fuerte controversia; por ejemplo,

Miguel Indurain se manifestó en contra. En 2004 la Dirección General de Tráfico (DGT) impuso el uso del casco en vías interurbanas, excepto en subidas pronunciadas o con calor excesivo, o para ciclistas profesionales. No deja de ser curioso que la UCI exigiera el casco y la DGT no. Además, hay elementos subjetivos: ¿qué es una subida ‘pronunciada’? ¿Muy larga y/o con alta pendiente? ¿Cuándo una pendiente es elevada? ¿Qué es calor ‘excesivo’? Puede ser muy diferente para un noruego que para un andaluz.

La nueva Ley de Tráfico y Seguridad Vial del 8 de abril de 2014, en vigor desde el 9 de mayo, obliga a los ciclistas menores de 16 años a llevar casco en todas las vías, y al resto en vías interurbanas. Hubo mucha polémica en los medios de comunicación (tanto en la radio como en la prensa), sobre todo por el uso obligatorio en las ciudades. El problema era el mismo que con las motos: el transporte del casco cuando se deja de usar la bici y como te deja el cabello. En vez de indicar esos hechos, se argumentaba por los detractores de manera pseudocientífica, criticando los estudios existentes y subrayando que no existían tales medidas en otros países desarrollados. La presión fue tal que la DGT cambió la norma original y permitió a los mayores de 16 años no usar el casco en los trayectos urbanos. Si se parte de que la administración pública vela por la salud de los ciudadanos, se podría interpretar que esa norma se promulga así porque en caso de caída, el cráneo de una persona con más de 16 años es lo suficientemente duro como para resistir el golpe, no así cuando la edad es menor de 16 años (¿?).

Con los móviles y la conducción pasa algo parecido. Se sabe desde el inicio que estaban implicados en los accidentes viarios, pero no por la realización de estudios epidemiológicos. Se prohibió el uso de móviles en la conducción en España en 2002 (El País 21 de enero de 2002), mientras que los primeros estudios poblacionales aparecieron a mediados de esa década [Mcevoy et al 2005]. En los accidentes se aplican con frecuencia dos procedimientos que son el árbol de causas y el árbol de fallos y errores, que se basan en la reconstrucción a posteriori del accidente; los utilizan con frecuencia, tanto los técnicos de seguridad laboral como los profesionales de la guardia civil y no hacen falta los estudios poblacionales convencionales. Ahí es donde aparecieron involucrados los móviles, mucho más obvio cuando no hay un dispositivo de manos libres (que usaban una minoría).

Cuando se publican los estudios epidemiológicos sobre telefonía móvil y accidentabilidad muestran que el riesgo por el uso directo del móvil es algo mayor que cuando se usa el manos libres [Mcevoy et al 2005]. El RR con el

manos libres es de 4, el doble que produce una alcoholemia de 0.5 (las dos cervezas en una persona de 70 kg). No obstante, estos resultados no se han trasladado a la legislación como otros. ¿Por qué? ¿Se entraría en un conflicto con los conductores profesionales? No sería ningún problema, ya que varias normas son diferentes para ellos; por ejemplo, los taxistas están liberados del uso de cinturón de seguridad en las vías urbanas. ¿Un móvil con manos libres sería equivalente a un copiloto parlanchín? Es un problema para la autoridad, que favorece el uso compartido del automóvil (por sus obvias ventajas), que se compruebe que los coches con pasajeros tienen el doble de riesgo de accidentabilidad [Mcevoy et al 2007]. Son resultados incómodos que abocan al uso del transporte público y respetando el letrero de ‘no hablar con el conductor’.

¿Qué se va a hacer con las carnes procesadas? El alcohol se limita en la conducción porque puede dañar a otros, a los que no lo toman. Los impuestos se suben al alcohol y al tabaco porque perjudican a la salud. Si se aceptan las reglas de juego de la ciencia, habría que subir las tasas al jamón y resto de chacinas, según la IARC, ya que ocasionan más gastos al sistema nacional de salud por el aumento de la enfermedad (¿?).

III.7 Hay población que rechaza el mensaje científico

Hay gente que considera que lo que se recomienda no le puede afectar, porque pueden pensar que están hechos de una materia especial, con una dotación genética que les hace inmunes a lo que afecta al resto. Dentro de este epígrafe es obligado hacer mención de las vacunas. Son desarrolladas por investigadores básicos en el laboratorio, una vez que se han identificados las estructuras responsables de la patogenicidad y la transmisibilidad de un agente infeccioso. Antes de su implantación su eficacia se demuestra mediante ensayos clínicos comunitarios. Estos estudios son supervisados por agencias oficiales, como la *Food and Drug Administration* norteamericana o la *European Medicines Agency* de la UE, que tienen protocolos estandarizados y aprobados internacionalmente para verificar la calidad de los resultados, y son independientes de la industria farmacéutica. Después de su aprobación se vigila su efectividad y la aparición de efectos no deseados. En estas dos últimas fases intervienen los epidemiólogos, especialmente los servicios de vigilancia epidemiológica y de fármacovigilancia (que son en definitiva farmacoepidemiólogos).

A pesar de todos estos controles hay un sector de la población que, por razones religiosas, creencias naturistas o ideas peregrinas, sin ninguna base científica, las rechaza. No se puede decir que sea un problema de educación, ya que generalmente se produce en personas con cierta formación, y entre ellos hay bastantes profesionales sanitarios, de la medicina y de enfermería. He conocido a bastantes. Pueden encontrarse en la Liga para Libertad de Vacunación; me niego a citar su página web por decir salvajadas sin fundamento o tergiversar hechos incontrovertibles. La libertad que nos concede la Constitución impide forzarles, pero hay un problema cuando en el ejercicio de la patria potestad o tutela no se vacunan a los niños.

El caso más llamativo fue el niño de Olot, de 6 años, que falleció el 27 de junio de 2015 por difteria, una enfermedad inmunoprevenible inexistente en España desde hacía 30 años. Era hijo de una fisioterapeuta; afortunadamente la familia, tras el episodio, decidió vacunar a la hermana.

Los detractores de las vacunas son minoría y los que no se vacunan están mezclados con los vacunados, que actúan como escudos. De esa manera, en la mayor parte de los casos, al no vacunar no pasa nada y se sienten fortalecidos en su ideología. El peligro es que personas afines se reúnan, siguiendo el refrán de ‘Dios los cría y ellos se juntan’, y constituyan una bolsa de no vacunados. El éxito de la transmisión depende esencialmente del número de susceptibles, ya que ninguna enfermedad tiene éxito en la transmisión en el 100% (en el sarampión es mayor del 95%), pero con un número suficiente de susceptibles puede estallar un brote. Hay muchos estudios de modelación de la transmisión de las enfermedades infecciosas, basados en datos reales, que apoyan esto [Foppa, 2016].

La pregunta esencial que debe hacerse la epidemiología y la salud pública es ¿por qué en un momento en el que la calidad de la investigación se imparte a todos los profesionales sanitarios se ignoran los estudios que defienden la eficacia de las vacunas? Quizás estos propugnadores de ideas erróneas debieran tener la experiencia personal de que alguno de sus descendientes viajen a un país con cifras de sarampión rampante y a una edad mediana de la vida se contagien: el sarampión es inocente en la infancia, no así a otras edades, puede ser mortal. Fue una de las causas del declive de la población nativa americana cuando fue conquistada por los europeos; cuando los daneses conquistaron las islas Feroe una epidemia mató al 40% de la población. Tras el descubrimiento de los indios yanomamis en el Amazonas, en 1968 una epidemia de sarampión llevada por el hombre blanco mató casi al 50% de los nativos [McNeil 1977].

IV. CONCLUSIONES FINALES

La epidemiología ha importado métodos de investigación de otras disciplinas ajenas a las sanitarias, aparte de desarrollar nuevos procedimientos y analizar las causas de los resultados inválidos en las investigaciones.

La formación de pregrado en las disciplinas sanitarias dista mucho de estructurarse bien en el campo de la MBE. Los alumnos egresan con muchas ideas vagas e inconexas. No se incorpora el coste a todo el proceso y esto tiene gran importancia. Da igual para muchos porque el éxito profesional se alcanza sin tener ni idea de metodología.

La epidemiología ha contribuido de forma extraordinaria al conocimiento de las causas comunes del enfermar y a intentar cambiar nuestro estilo de vida para alcanzar una mayor expectativa de vida sin discapacidad. Es acertado recomendar que no se fume, pero hay personas que han fumado siempre y han superado los 90 años de edad. Hay obesos fumadores, como Winston Churchill (1874-†1965) que vivió 91 años. La epidemiología ha descubierto determinantes de salud, pero no son 'suficientes' para explicar un desenlace fatal.

En la epidemiología se trabaja con la 'probabilidad', algo que conocen muy bien los estadísticos, bastantes de ellos ligados a la investigación sanitaria. La noción de probabilidad implica falta de certeza en la predicción. Ha habido varios premios Nobel dedicados a descubridores de vacunas: contra la fiebre amarilla (Max Theiler 1951), contra la polio (Enders 1954), contra el virus del papiloma humano (zur Hausen 2008). Hay muchos premios Nobel dedicados a la biología molecular, bioquímica, genética, fisiología, y especialidades clínicas. La mayoría son investigadores

básicos. Los resultados por los que fueron acreditados no están ligados a la 'probabilidad'. Si no se le concedió a Sir Austin Bradford Hill, ni a Sir Richard Doll, por sus contribuciones al tabaquismo y su relación con el cáncer, es poco probable que se le conceda a cualquier otro epidemiólogo.

Parece que la contribución a la mejora de la salud de la población a través de una disciplina que ha revolucionado la investigación e identificado los mayores determinantes de la salud en la población no tiene relevancia suficiente para que se le adjudique un premio. Comprendo que es molesto decir que no se fume, no se beba, que se haga actividad física, que hay que ser parco en la dieta y señalar la población vulnerable, en las que hay que hacer mayores inversiones por la administración pública. No obstante, este año se ha concedido el premio Princesa de Asturias de la Concordia a la UE por un "modelo único de integración política" del proyecto comunitario. Perdonen Vds mi atrevimiento, pero desde este estrado me atrevo a reclamar para la epidemiología en su conjunto un premio a sus contribuciones. Ya sé que el Nobel se concede por un 'descubrimiento', y eso con la probabilidad detrás es muy difícil. Mi amada epidemiología intenta llevar a las disciplinas relacionadas con la salud por el buen camino de la investigación correcta y a la población a tomar las decisiones correctas, pero no se le hace el suficiente caso.

He dicho.

REFERENCIAS

- Alexander PE, Bero L, Montori VM, Brito JP, Stoltzfus R, Djulbegovic B, Neumann I, Rave S, Guyatt G (2014). World Health Organization recommendations are often strong based on low confidence in effect estimates. *J Clin Epidemiol* 67:629-34
- Altman LK. <http://www.nytimes.com/1982/05/11/science/new-homosexual-disorder-worries-health-officials.html?pagewanted=all>
- Armenian HK, Lilienfeld DE (1994). Overview and historical perspective. *Epidemiol Rev* 16:1-5.
- Banco Mundial. *Gastos en salud*. <http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.XPD.TOTL.ZS>, consultada el 16 de febrero de 2016
- Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, Pitkin R, Rennie D, Schulz KF, Simel D, Stroup DF (1996). Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA* 276:637-9.
- Bernal-Delgado E, Latour-Pérez J, Pradas-Arnal F, Gómez-López LI (1998). The association between vasectomy and prostate cancer: a systematic review of the literature. *Fertil Steril* 70: 191-200.
- Chadwick E. (1842). *Poor Law Commissioners on an Inquiry into the Sanitary Conditions of the Labouring Population of Great Britain*. London: ed. Chadwick's Report on Sanitary Conditions. pp. 369-372.
- Chalmers TC, Smith H Jr, Blackburn B, Silverman B, Schroeder B, Reitman D, Ambroz A (1981). A method for assessing the quality of a randomized control trial. *Control Clin Trials* 2:31-49.
- Clinicians for the Restoration of Autonomous Practice (CRAP) Writing Group. EBM: unmasking the ugly truth. *BMJ* 2002; 325: 1496-8.
- Cochrane A (1972). *Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services*. London: Nuffield Provincial Hospital Trust.

- Collins R, Yusuf S, Peto R (1985). Overview of randomised trials of diuretics in pregnancy. *Br Med J* 290:17-23.
- Delgado Rodríguez M (2017). *Revisión sistemática de estudios: Metaanálisis*. 7ª Edición. Barcelona: Signo.
- Delgado Rodríguez M, Llorca Díaz J, Doménech Massons JM (2017). *Estudios Experimentales*. 7ª ed. Barcelona: Signo.
- Delgado-Rodríguez M, Gómez-Olmedo M, Bueno-Cavanillas A, García-Martín M, Gálvez-Vargas R (1995). Recall bias in a case-control study of low birth weight. *J Clin Epidemiol* 48: 1133-1140.
- Delgado-Rodríguez M, Gómez-Ortega A, Mariscal-Ortiz M, Palma-Pérez S, Sillero-Arenas M (2003). Alcohol drinking as a predictor of in-hospital mortality and intensive care in general surgery. A prospective study. *Addiction* 98: 611-616.
- Delgado-Rodríguez M, Gili Miner M, Llorca Díaz J (2008). Concepto y usos de la epidemiología. En: R, Sierra A et al: *Piédrola Medicina Preventiva y Salud Pública*. 11ª ed. Barcelona: Masson.
- Delgado-Rodríguez M, Llorca J (2004). Bias. *J Epidemiol Commun Health* 58: 635-641.
- Delgado-Rodríguez M, Ramos-Cuadra MA, Bueno-Cavanillas A, Jiménez-Romano E, Guillén-Solvas J, Gálvez-Vargas R (1993). Nonincreased risk of nosocomial infection during a 22-day strike of housekeeping personnel in a tertiary hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol* 14:706-12.
- Delgado-Rodríguez M, Sillero M (1995) Revisión: diseños híbridos de estudios de cohortes y de estudios de casos y controles. *Gac Sanit* 9: 42-52.
- Doll R, Hill AB (1950). Smoking and carcinoma of the lung: a preliminary report. *BMJ* 2:1225-36.
- Domingo JL, Nadal M (2017). Carcinogenicity of consumption of red meat and processed meat: A review of scientific news since the IARC decision. *Food Chem Toxicol* 105:256-61.
- Eddy DM (1982). Clinical policies about the quality of clinical practice. *N Engl J Med* 307:343-7.
- Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, Covas MI, Corella D, Arós F, Gómez-Gracia E, Ruiz-Gutiérrez V, Fiol M, Lapetra J, Lamuela-Raventos RM, Serra-Majem L, Pintó X, Basora J, Muñoz MA, Sorlí JV, Martínez JA, Martínez-González MA; PREDIMED Study Investigators (2013). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. *N Engl J Med* 368:1279-90.
- Feinstein AR (1985). *Clinical epidemiology. The architecture of clinical research*. Filadelfia: Saunders.
- Feinstein AR (1987). *Clinimetrics*. New Haven: University of Yale.

- Fletcher RH (1982). *Clinical epidemiology*. Nueva York: Williams and Wilkins.
- Foppa IM. (2016). *A Historical Introduction to Mathematical Modeling of Infectious Diseases. Seminal Papers in Epidemiology*. Nueva York: Academic Press.
- Giovannucci E, Colditz GA, Stampfer MJ (1993). A meta-analysis of cholecystectomy and risk of colorectal cancer. *Gastroenterology* 105:130-41.
- Glass GV (1976). Primary, secondary and meta-analysis of research. *Educ Res* 5:3-8.
- Gol J, del Llano JE (2012). *El fenómeno de la medicina basada en la evidencia*. En: Ser Médico. Madrid: Unión Editorial, pp 289-305.
- Grahame-Smith D (1995). Evidence based medicine: Socratic dissent. *BMJ* 310:1126.
- Grol R, Grimshaw J (2003). From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 362:1225-30.
- Guyatt G, Rennie D, Meade MO, Cook DJ (2015). *Users' guides to the medical literature. A Manual for Evidence-Based Clinical Practice*. 3ª ed. New York: McGraw-Hill.
- Haddon W Jr, Bradess VA (1959). Alcohol in the single vehicle fatal accident; experience of Westchester County, New York. *JAMA* 169:1587-93.
- Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D (2015). Lung cancer and exposure to nitrogen dioxide and traffic: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 123:1107-1112.
- Hamra GB, Guha N, Cohen A, Laden F, Raaschou-Nielsen O, Samet JM, Vineis P, Forastiere F, Saldiva P, Yorifuji T, Loomis D (2014). Outdoor particulate matter exposure and lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 122:906-11.
- Hill AB (1965). The environment and disease: association or causation? *Proc Royal Soc Med* 58:295-300.
- Hill AB (1990). Suspended judgment. Memories of the British Streptomycin Trial in Tuberculosis. The first randomized clinical trial. *Control Clin Trials* 1990 Apr;11(2):77-9.
- Hu FB, Stampfer MJ, Rimm EB, Manson JE, Ascherio A, Colditz GA, Rosner BA, Spiegelman D, Speizer FE, Sacks FM, Hennekens CH, Willett WC (1999). A prospective study of egg consumption and risk of cardiovascular disease in men and women. *JAMA* 281:1387-94.
- Illich I (1976). *Medical Nemesis*. London: Random House.
- Jadad AR, Moore RA, Carrol D, Jenkinson C, Reynolds DJM, Gavaghan DJ, McQuay HJ (1996). Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: is blinding necessary? *Control Clin Trials* 17: 1-12.

- Kannel Wb, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes J 3rd (1961). Factors of risk in the development of coronary heart disease--six year follow-up experience. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 55:33-50.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al (1986). The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 124:903-15.
- Kim CH, Lee YC, Hung RJ, McNallan SR, Cote ML, Lim WY, Chang SC, Kim JH, Ugolini D, Chen Y, Liloglou T, Andrew AS, Onega T, Duell EJ, Field JK, Lazarus P, Le Marchand L, Neri M, Vineis P, Kiyohara C, Hong YC, Morgenstern H, Matsuo K, Tajima K, Christiani DC, McLaughlin JR, Bencko V, Holcatova I, Boffetta P, Brennan P, Fabianova E, Foretova L, Janout V, Lissowska J, Mates D, Rudnai P, Szeszenia-Dabrowska N, Mukeria A, Zaridze D, Seow A, Schwartz AG, Yang P, Zhang ZF (2014). Exposure to secondhand tobacco smoke and lung cancer by histological type: a pooled analysis of the International Lung Cancer Consortium (ILCCO). *Int J Cancer* 135:1918-30.
- Kleinbaum DG, Kupper LL, Morgenstern H (1982). *Epidemiologic Research*. Belmont (CA): Lifetime Learning Publications.
- Lau J, Antman EM, Jimenez-Silva J, Kupelnick B, Mosteller F, Chalmers TC (1992). Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction. *N Engl J Med* 327:248-54.
- Lilienfeld AM, Lilienfeld DE (1979). A century of case-control studies: progress? *J Chron Dis* 32:5-13.
- Louis TA, Fineberg HV, Mosteller FD (1985). Findings for Public Health From Meta-Analyses. *Annu Rev Public Health* 6: 1-20.
- Luc Montagnier. https://es.wikipedia.org/wiki/Luc_Montagnier. Consultada el 1 de julio de 2017.
- MacMahon B, Pugh TF (1970). *Epidemiology: Principles and Methods*. Boston: Little, Brown.
- MacMahon B (1962). Prenatal X-ray exposure and childhood cancer. *J Natl Cancer Inst* 28:1173-91.
- MAPFRE (2016). *El casco de moto*, a debate en los Estados Unidos. <https://www.motor.mapfre.es/motos/noticias/2154/casco-moto-estados-unidos>. Consultada el 1 de julio de 2017.
- Marantz Henig R (1983). *AIDS a new disease's deadly odyssey*. <http://www.nytimes.com/1983/02/06/magazine/aids-a-new-disease-s-deadly-odyssey.html?pagewanted=all>
- McEvoy SP, Stevenson MR, McCartt AT, Woodward M, Haworth C, Palamara P, Cercarelli R (2005). Role of mobile phones in motor vehicle crashes resulting in hospital attendance: a case-crossover study. *BMJ* 331:428.

- McEvoy SP, Stevenson MR, Woodward M (2007). The contribution of passengers versus mobile phone use to motor vehicle crashes resulting in hospital attendance by the driver. *Accid Anal Prev* 39:1170-6.
- McKeown T (1976). *The role of medicine, dream, miracle, or nemesis*. London: Nuffield Provincial Trust.
- McNeill WH. (1977). *Plagues and Peoples*. Nueva York: Anchor.
- Mickey RM, Greenland S (1989). The impact of confounder selection criteria on effect estimation. *Am J Epidemiol* 129:125-37.
- Miettinen OS (1985). *Theoretical Epidemiology*. Nueva York: Wiley.
- Moher D, Cook DJ, Eastwood S, Olkin I, Rennie D, Stroup DF for the QUOROM Group (1999). Improving the quality of reports of meta-analysis of randomized controlled trials: the QUOROM statement. *Lancet* 354: 1896-1900.
- Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ, Elbourne D, Egger M, Altman DG (2010). CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 340: c869.
- Moher D, Schulz KF, Altman D; CONSORT Group (Consolidated Standards of Reporting Trials) (2001). The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomized trials. *JAMA* 285:1987-91.
- Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH (1993). Users' guides to the medical literature. I. How to get started. The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA* 270:2093-5.
- Paffenbarger RS Jr, Brand RJ, Sholtz RI, Jung DL (1978). Energy expenditure, cigarette smoking, and blood pressure level as related to death from specific diseases. *Am J Epidemiol* 108:12-8.
- Paffenbarger RS Jr, Wing AL, Hyde RT (1978). Physical activity as an index of heart attack risk in college alumni. *Am J Epidemiol* 108:161-75.
- Plan Nacional sobre Drogas (2016). *La Encuesta sobre uso de drogas en Enseñanzas Secundarias en España, 2014*. ESTUDES http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_ESTUDES.htm. Publicada el 1-III-2016.
- Plan Nacional sobre Drogas (2017). *La Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España, EDADES 2015-2016*. http://www.pnsd.mssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/encuestas_EDADES.htm. Publicada el 1-III- de 2017.
- Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, Patterson R, Kuller LH, Ockene JK, Margolis KL, Limacher MC, Manson JE, Parker LM, Paskett E, Phillips L, Robbins J, Rossouw JE, Sarto GE, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA,

- Van Horn L, Vitolins MZ, Wactawski-Wende J, Wallace RB, Wassertheil-Smoller S, Whitlock E, Yano K, Adams-Campbell L, Anderson GL, Assaf AR, Beresford SA, Black HR, Brunner RL, Brzyski RG, Ford L, Gass M, Hays J, Heber D, Heiss G, Hendrix SL, Hsia J, Hubbell FA, Jackson RD, Johnson KC, Kotchen JM, LaCroix AZ, Lane DS, Langer RD, Lasser NL, Henderson MM (2006). Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *JAMA* 295:629-42.
- Rebecca Voelker (2015). Everything you ever wanted to know about evidence-based medicine (interview with Gordon Guyatt). *JAMA* 313:1783-5.
- Robert Koch. https://es.wikipedia.org/wiki/Robert_Koch. Consultada el 1 de julio de 2017.
- Rothman KJ (1986). *Modern Epidemiology*. Boston: Little, Brown & Co.
- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P (1985). *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*, First edition. Boston: Little, Brown.
- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB (1997). *Evidence-based medicine: how to practice and teach EBM*. Edinburgh & New York: Churchill Livingstone.
- Sacks HS, Chalmers TC, Berk AA, Reitman D (1985). Should mild hypertension be treated? An attempted meta-analysis of the clinical trials. *Mt Sinai J Med* 52:265-70.
- Smart RG (1964). The importance of negative results in psychological research. *Can Psychol* 5:225-32.
- Steel N, Abdelhamid A, Stokes T, Edwards H, Fleetcroft R, Howe A, Qureshi N (2014). A review of clinical practice guidelines found that they were often based on evidence of uncertain relevance to primary care patients. *J Clin Epidemiol* 67:1251-7.
- Sterling RJ (1959). Publication decisions and their possible effects on inferences drawn from test of significance or vice versa. *J Am Stat Assoc* 54:30-4.
- Tardon A, Lee W, Delgado-Rodríguez M, Dosemeci M, Albanes D, Hoover B, Blair A (2005). Leisure time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 16:389-397
- The Black Report. Inequalities in Health. London: DHSS. August 1980.*
- The GBD 2015 Obesity Collaborators. (2017). Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years. *N Engl J Med* 377:13-27.
- The Standards of Reporting Trials Group (1994). A proposal for structured reporting of randomized controlled trials. *JAMA* 272: 1925-30.

- Thomas R. Dawber. <http://www.nytimes.com/2005/12/01/obituaries/us/thomas-r-dawber-92-dies-first-director-of-heart-study.html>. Consultada el 13 de junio de 2017.
- Wennberg JE, Gittelsohn A (1973). Small area variations in health care delivery. *Science* 82:1102-8.
- Yang B, Ren XL, Fu YQ, Gao JL, Li D (2014). Ratio of n-3/n-6 PUFAs and risk of breast cancer: a meta-analysis of 274135 adult females from 11 independent prospective studies. *BMC Cancer* 14:105.
- Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P (1985). Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 27:335-71.
- Zhong L, Goldberg MS, Parent ME, Hanley JA (2000). Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Lung Cancer* 27:3-18.

