

EVIDENCIA CIENTÍFICA Y ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

POR EL ACADÉMICO DE NÚMERO ELECTO

ILMO. SR. DR. D. MANUEL GÓMEZ BARRERA

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE SU RECEPCIÓN ACADÉMICA
EL DÍA 21 DE JUNIO DE 2017

DISCURSO DE PRESENTACIÓN DEL
ACADÉMICO DE NÚMERO Y VICEPRESIDENTE FUNDADOR
DE LA ACADEMIA

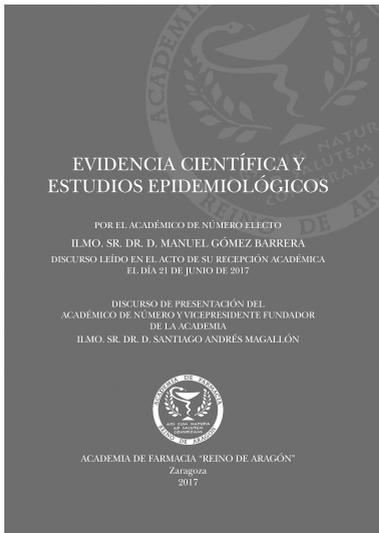
ILMO. SR. DR. D. SANTIAGO ANDRÉS MAGALLÓN



ACADEMIA DE FARMACIA "REINO DE ARAGÓN"

Zaragoza

2017



Edita:

Colegio Oficial de Farmacéuticos de Zaragoza

Distribuye:

Academia de Farmacia "Reino de Aragón"

Imprime:

Cometa, S.A.
Ctra. Castellón, km 3,400 – 50013 Zaragoza

Depósito Legal:

Z 960-2017

*A mis padres Elisa y Manolo;
a mis hermanas Beatriz y Elisa;
a David y Félix;
a David, Pau y Dani;
a mi mujer Paula, a mis hijos Manuel y Nora.*

Sumario

Agradecimientos	7
<i>Discurso de recepción Académica</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Gómez Barrera	11
INTRODUCCIÓN	13
CONCEPTOS BÁSICOS DE EPIDEMIOLOGÍA.....	13
MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA...	15
CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS.....	17
PRINCIPALES TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS	17
Casos clínicos y series de casos clínicos	17
Estudios ecológicos	19
Estudios de corte, transversales o de prevalencia.....	21
Estudios analíticos y experimentales	21
Estudios observacionales y analíticos I: estudios de cohortes	24
Estudios observacionales y analíticos II: estudios de casos y contro- les	25
Estudios de agrupación: meta-análisis y network meta-análisis	25
CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.....	27
ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA VÁLIDA Y RELACIÓN CAUSAL.....	30
REFERENCIAS.....	34
<i>Discurso de Contestación</i>	
Ilmo. Sr. Dr. D. Santiago Andrés Magallón.....	37

Listado de tablas

Tabla 1. Objetivos y tipos de estudios de la Epidemiología	14
Tabla 2. Características de los estudios epidemiológicos.....	18
Tabla 3. Clasificación de los estudios	18
Tabla 4. Niveles de evidencia científica, US Task Force	28
Tabla 5. Clasificación de la evidencia científica según el rigor (Goodman).....	28
Tabla 6. Niveles de evidencia según la Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas de Cataluña	29
Tabla 7. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendaciones	30

Listado de figuras

Figura 1. Gráficas de relación entre temperatura y exceso de mortalidad (Roldán 2014).....	20
Figura 2. Ejemplo de network meta-análisis.....	26

Agradecimientos

Buenas tardes, en primer lugar querría agradecer el estar aquí hoy a todos los miembros de la Academia de Farmacia del Reino de Aragón por haber considerado oportuno acogerme entre sus miembros. Particularmente al Dr. Ignacio Andrés y al Dr. Santiago Andrés por sus ánimos constantes, por sus bonitas palabras y por su interés.

Querría también agradecerse a todas las personas que me ayudan a lo largo de los días de trabajo a acumular todo ese intangible que llamamos conocimiento propio y que, a la larga, es lo que nos salva el día a día, laboralmente hablando. Personas que además de ello colaboran, y no saben cuánto, a otro intangible denominado felicidad. Estoy hablando de mis compañeros y amigos de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad San Jorge y de PORIB.

A mis compañeros de Universidad y Facultad, les mando un fuerte abrazo, les agradezco todo su apoyo y compañía a lo largo de los años y les transmito mi orgullo por haber compartido con ellos todos estos años. Años de trabajo que han contribuido a construir una Facultad de la que podemos sentirnos orgullosos, cimentada por la base por el rigor académico y conocimiento científico y llevada hasta la cima por el trabajo en equipo, el apoyo al compañero, el respeto a nuestra profesión de docentes y la voluntad de llevar al máximo a nuestros alumnos.

A mis compañeros de PORIB les quiero agradecer, una vez más, su apoyo eterno para trabajar conmigo en situaciones espacio-temporales particulares. Siempre logran que los kilómetros y los horarios no sean una desventaja para la calidad de nuestro trabajo. A todos ellos, muchas gracias, y especialmente a su director y fundador, Dr. Miguel Ángel Casado, por su comprensión, por haber confiado en mí desde hace ya más de diez años y por poner siempre corazón y cabeza en todos los escenarios.

Finalmente, y por supuesto, a toda mi familia. A mi madre Elisa, mis hermanas Elisa y Beatriz, sus respectivos David y Félix, sus hijos David y Pau y Dani. Por encima del mundo, a mi mujer Paula, a mis hijos Nora y Manuel por ser la fuente de energía que siempre me hace superar todo y hace que me sienta siempre en la cima del mundo.

Mis últimos agradecimientos son para mi padre, Dr. Juan Manuel Gómez Calatayud cuyos recuerdos han quedado oscurecidos por la enfermedad de Alzheimer. No pasa un solo día sin que lo tengamos presente y lo sintamos siempre a nuestro lado. Gracias también a la Dra. María Jesús Pérez Echevarría por todo enseñarnos a ver la luz en los lugares más oscuros y por habernos apoyado siempre en todo momento.

Gracias a todos, y a todos ustedes.

Discurso de recepción Académica

Ilmo. Sr. Dr. D. Manuel Gómez Barrera

Académico de número electo

INTRODUCCIÓN

Este discurso se va a argumentar en torno a conceptos básicos de Epidemiología, a la descripción de las principales características de los estudios epidemiológicos, a la estratificación de los mismos en niveles de evidencia y a establecer las bases de la relación causal. Se insertarán diferentes ejemplos de estudios publicados que permitan analizar de un modo más bien práctico los detalles del texto.

Actualmente, en el año 2017, existe una serie ilimitada de recursos en Internet. No sólo se puede buscar artículos en la base de datos Pubmed en función de la metodología epidemiológica empleada en los mismos, sino que existen colecciones de materiales didácticos de Epidemiología como las publicaciones de la web del Grupo de Investigación Fisterra o el Glosario de Términos de la Colaboración Cochrane, elementos de consulta obligada cuyas referencias constan en la sección final de este discurso.

CONCEPTOS BÁSICOS DE EPIDEMIOLOGÍA

La Epidemiología se basa en la idea fundamental de que los problemas de salud y enfermedad no ocurren al azar, sino que tienen factores causales y preventivos identificables y sobre los que se puede actuar. Obviamente, entre las causas de salud y enfermedad, se encuentran los medicamentos como responsables de curación, prevención o incluso, desgraciadamente, de generación de enfermedad.

Una de las definiciones de Epidemiología es «el estudio de la distribución y determinantes de los estados o sucesos relacionados con la salud y la enfermedad en poblaciones humanas determinadas, y la aplicación de este estudio para controlar los problemas de salud». De esta definición se pueden sacar las siguientes conclusiones:

- Es una medida, es decir, se debe cuantificar, se debe basar en conceptos estadísticos realizados con el rigor necesario.
- Implica comparaciones entre diferentes poblaciones para describir patrones de salud y enfermedad, y formular hipótesis sobre posibles factores causales y preventivos.
- Se van a analizar poblaciones humanas, es decir, el sujeto de estudio es la población, no el sujeto individual.
- El fin último de la Epidemiología es actuar, es decir, es necesaria para resolver problemas de salud y enfermedad, no es únicamente material académico o de investigación, su fin es clínico o terapéutico, si bien el componente de rigor académico y el elevado nivel de investigación está muy presente.

La tabla siguiente, Tabla 1, ilustra a manera introductoria los objetivos de la Epidemiología y el tipo de estudios o las características de los mismos. Por estar en el tipo de foro en el que discurre esta exposición, se ha puesto interés en los referidos a medicamentos.

Objetivo	Tipo de estudio
Analizar la situación de salud de una comunidad.	Estudios descriptivos, que miden la magnitud y la distribución de la salud/enfermedad o utilización de medicamentos en la población.
Investigar los factores relacionados con los procesos de salud/enfermedad.	Estudios analíticos tanto observacionales como experimentales
Evaluar la eficacia de las intervenciones sanitarias, como son los medicamentos.	Estudios experimentales: ensayos clínicos, estudios de supervivencia.
Proporcionar apoyo a la medicina clínica, epidemiología clínica.	Caracterización de enfermedad, pruebas diagnósticas, efectividad de los tratamientos y la prevención en la práctica clínica.
Determinación de resultados percibidos por pacientes.	Estudios de calidad de vida relacionada con la salud.
Impacto de los fármacos en la población	Estudios de Fármacoepidemiología, Estudios de Utilización de Medicamento.
Eficiencia de medicamentos y accesibilidad del sistema a los mismos.	Estudios de Evaluación Económica e Impacto Presupuestario.

Tabla 1. Objetivos y tipos de estudios de la Epidemiología.

MEDIDAS DE FRECUENCIA Y ASOCIACIÓN EN EPIDEMIOLOGÍA

Tal vez los dos conceptos iniciales claves en Epidemiología y los más relevantes sin los que no se puede avanzar ni describir nada, son las medidas de frecuencia. Las medidas de frecuencia son herramientas básicas para la epidemiología ya que sirven para describir los fenómenos de salud y enfermedad y permiten al asociarlas formular y probar hipótesis.

Básicamente pretenden aportar información sobre el número de sujetos que cumplen una condición en una determinada población. Obviamente, no es suficiente con el simple número de individuos afectados, sanos o enfermos, también es necesario conocer el tamaño de la población a la que pertenecen esos individuos y el período de tiempo en que se recogieron los datos.

El formato general de las medidas de frecuencia de enfermedad es:

- número de individuos afectados
- población a la que pertenecen
- y todo ello referido al tiempo: a un período o a un momento dado.

Se debe señalar que los indicadores de salud pueden ser del tipo razón, proporción o tasa. La razón es un cociente entre dos categorías excluyentes, el individuo se encuentra en el denominador o numerador, pero no en los dos. Se suele expresar una categoría en función de la otra, por ejemplo tres hombres por cada 4 mujeres. La proporción se define por un cociente en el cual un sujeto puede estar en las dos categorías, ya que el denominador es el total. Se suele expresar en tanto por ciento o en otra cifra de interés, por ejemplo: 60% de mujeres o 3 de cada cinco personas eran mujeres. Por último la tasa siempre lleva asociado el concepto de tiempo, por ejemplo: aparecieron 30 casos de meningitis por cada 100.000 habitantes en un año.

Los dos tipos de medidas de frecuencia son la prevalencia (los que están enfermos) y la incidencia (los que cambian de estar sanos a estar enfermos).

La prevalencia cuantifica la proporción de individuos en una población que tienen una determinada característica (por ejemplo, una enfermedad) en un momento dado en el tiempo. Las medidas de prevalencia son de utilidad para los proveedores de cuidados de

salud, para evaluar el impacto para la salud pública de las enfermedades en las comunidades y para determinar los recursos necesarios para la atención.

La incidencia se refiere al número de casos nuevos con una característica (por ejemplo, una enfermedad) que aparecen en una población a riesgo de presentar esa característica, en un período de tiempo especificado. Es fundamental definir correctamente el denominador, que es la población a riesgo de enfermar: la población en la que pueden aparecer nuevos casos. Por tanto las personas que ya están enfermas, que son inmunes, que son de un grupo de edad o sexo inadecuado o que no tienen el órgano que se afecta, no están a riesgo y no deben incluirse en el denominador.

En la investigación epidemiológica se calculan medidas de frecuencia para poder comparar poblaciones e identificar los determinantes de la salud/enfermedad. Para ello, se compara la frecuencia de enfermedad en expuestos y no expuestos a un factor de interés en lo que se denominan las medidas de asociación. Las medidas más habituales son el riesgo relativo o el *odds ratio*.

El riesgo relativo estima la magnitud de la asociación entre exposición y enfermedad, e indica la probabilidad de desarrollar la enfermedad en el grupo expuesto a un factor de riesgo frente a otro grupo no expuesto. El riesgo relativo se calcula como el cociente de incidencias entre expuestos y no expuestos, obviamente si éste es mayor que uno, la incidencia (número de nuevos enfermos) en expuestos serán mayor al de no expuestos y el factor será de riesgo de enfermedad. Si el riesgo relativo es menor que la unidad, el número de enfermos será menor en expuestos y el factor no será de riesgo, sino de protección.

En los estudios de casos y controles se comparan pacientes enfermos (casos) con sanos (controles) y se analiza la presencia en ambos grupos de un factor de riesgo. Al igual que en riesgo relativo, valores mayores que uno indican mayor presencia del factor de riesgo en casos y valores menores indican factor de protección

Otras medidas empleadas son el riesgo atribuible que mide el exceso de riesgo en los expuestos comparado con los no expuestos. Se define como la diferencia de incidencia entre expuestos y no expuestos. Al quitar la incidencia de los no expuestos (que hubiera ocurrido de todas maneras) queda sólo la incidencia atribuible a la exposición en

los expuestos. Si esta diferencia la expresamos en porcentaje se obtiene el riesgo atribuible que se puede interpretar como la proporción de enfermedad entre expuestos que se puede prevenir si eliminamos la exposición.

CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

Las características de los diferentes estudios se definen en el diseño de los mismos. Por diseño de estudio se entienden los procedimientos, métodos y técnicas mediante los cuales los investigadores seleccionan los pacientes, recogen los datos, los analizan e interpretan los resultados. Un tipo de estudio epidemiológico o diseño epidemiológico es un instrumento para recoger información (por tanto reunir datos, analizarlos e interpretarlos) sobre un problema determinado, en función de los objetivos que se persigan. Es decir, el diseño es el que va a permitir responder a la pregunta de investigación. Es fundamental elegir un diseño adecuado a los objetivos que se persiguen, que sea válido y compatible con los recursos disponibles. Un diseño inadecuado no se puede solucionar o paliar a posteriori.

Las características de los estudios se pueden presentar sobre varios ejes fundamentales: finalidad u objetivo del estudio, control de la asignación de los factores del estudio, unidad de estudio, secuencia temporal, inicio del estudio en relación a la cronología de los hechos. Las características se pueden ver en la Tabla 2.

PRINCIPALES TIPOS DE ESTUDIOS EPIDEMIOLÓGICOS

En este apartado se van a presentar unos tipos de estudios predefinidos y se van a proponer ciertos ejemplos para ilustrarlos. Una clasificación de los estudios se presenta en la Tabla 3.

Casos clínicos y series de casos clínicos

El caso clínico es el tipo más básico de estudio descriptivo, no es propiamente un estudio epidemiológico ya que analiza datos de una sola persona. La serie de casos clínicos es una extensión del caso clínico, que describe las características de un número de pacientes. Habitual-

Característica	Tipos
Objetivo del estudio	Descriptivos: analizan el estado del problema, ¿qué sucede? Analíticos: buscan la relación causa-efecto, ¿por qué sucede?
Control de la asignación del factor de estudio	Observacionales: el investigador no decide la exposición a la causa del estudio. Experimentales: el investigador decide quiénes van a estar expuestos a la causa del estudio.
Unidad del análisis	Individual: unidad de análisis es la persona. Poblacionales: unidad de análisis es la población.
Secuencia temporal	Longitudinal: suceden a lo largo de un periodo de tiempo. Transversales: suceden en un momento dado.
Según la relación entre el estudio y los hechos de estudio.	Prospectivo: el hecho es posterior al estudio. Retrospectivos: los hechos son anteriores al estudio,

Tabla 2. Características de los estudios epidemiológicos.

Tipo inicial	Estudios
Descriptivos	Casos clínicos y series de casos. Estudios ecológicos. Estudios transversales.
Analíticos	Experimentales: ensayos clínicos controlados, ensayos de campo. Observacionales: estudios de cohortes, estudios de casos y controles. Agregación de estudios: meta-análisis y network meta-análisis.

Tabla 3. Clasificación de los estudios.

mente son descriptivos, generan hipótesis que deben ser confirmadas o descartadas por investigaciones posteriores.

Un ejemplo de caso clínico recientemente publicado en *Pharmacotherapy* se puede encontrar en la descripción de la aparición de neutropenia asociada con octreotido en el que se describen las alteraciones analíticas y las medidas tomadas por el cuerpo médico (Tse 2017). Ejemplos relevantes de series de casos incluyen estudios de individuos sanos que presentaron infecciones oportunistas debidas a inmunodeficiencia en los años 80. Las acumulaciones de casos fueron tan notorias y repetitivas que hicieron avanzar en la hipótesis de lo que podía ser una nueva enfermedad que se pasó a llamar Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA). Un ejemplo de una serie de casos en Europa se puede localizar en el estudio de Gerstoft y colaboradores en el año 1982 (Gerstoft 1982).

Estudios ecológicos

Los estudios ecológicos son estudios observacionales que utilizan fuentes de datos secundarias, es decir, no específicamente creadas para realizar el estudio, pero no sobre individuos, sino sobre poblaciones. Es decir, la unidad de estudio es una población en su conjunto y no los individuos uno a uno. Según se base el estudio en el espacio o en el tiempo los estudios ecológicos pueden ser de tipo geográfico que estudian la distribución geográfica de un problema de salud o estudios de tendencias temporales que estudian la evolución en el tiempo de determinadas variables que permite realizar predicciones.

En este punto no me resisto a incluir los artículos publicados a raíz de la investigación que finalizó en la Tesis Doctoral de la Dra. Esther Roldán y en la que tuve en honor de participar junto a las Doctoras Rosa Pino y Cristina Linares y el Dr. Julio Díaz. En esta Tesis se ponían de manifiesto mediante el estudio de la relación entre la temperatura y la mortalidad diaria en Aragón los siguientes aspectos:

- Aragón es una única zona isoclimática: es decir la variabilidad de temperaturas en Aragón es comparable en todas sus zonas. Ello no quiere decir que la temperatura sea igual en todo Aragón, pero sí que las variaciones o extremos de temperatura se dan de forma casi simultánea en toda la comunidad (Roldán 2012)
- Existe una relación entre el exceso de temperaturas y mortalidad en Zaragoza, a partir de 38 °C la mortalidad en Zaragoza se dis-

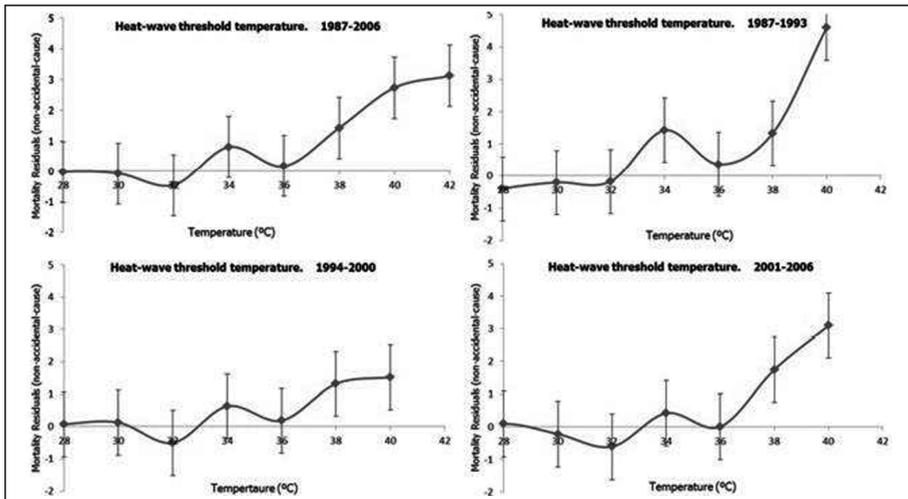


Figura 1. Gráficas de relación entre temperatura y exceso de mortalidad (Roldán 2014).

para por encima de lo esperado, que es lo que se conoce como temperatura de disparo. Este exceso de mortalidad asociado al exceso de temperaturas se producía no sólo en el día del exceso de temperatura, sino que se repetía a los pocos días del mismo en lo que se conoce como «efecto siega» (Roldán 2014). La representación gráfica del exceso de mortalidad en temperaturas elevadas se puede ver en la Figura 1 en el periodo analizado (1987-2006) y en los subperiodos de 6 años considerados.

- Finalmente se pudo realizar una estimación por medio de escenarios climatológicos futuros de los días de ola de calor, temperatura superior a 38 °C, en el periodo 2014-2099 y las muertes atribuibles al exceso de temperatura en el periodo 2014-2021. Los días de ola de calor se situaron en valores entre 5-10 hasta el año 2040 y en valores hasta 50 días en el año 2099 como consecuencia del cambio climático. Por otro lado se cifran entre 34-40 fallecimientos anuales en 2014-2021 en función del escenario climatológico considerado (Roldán 2016).

Los estudios ecológicos tienen el problema de utilizar datos agregados, de poblaciones, por lo que no se pueden aplicar necesariamente sus conclusiones a los individuos. El hacerlo es lo que se conoce como falacia ecológica o sesgo de agregación.

Estudios de corte, transversales o de prevalencia

Los estudios de prevalencia son estudios en los que mide la presencia o ausencia de un determinado factor un momento de tiempo. Es decir, se puede medir la enfermedad y exposición en el mismo momento de tiempo, como si fuera una foto o un corte transversal en el flujo del tiempo. Estos estudios miden la prevalencia o proporción de individuos de una población que tienen en un momento dado una serie de características de interés, de ahí su denominación.

Los estudios de prevalencia son transversales y observacionales y su fin puede ser descriptivo o analítico. Serán fundamentalmente descriptivos si se limitan a medir la frecuencia de los sucesos de interés, que es lo más frecuente. Serán analíticos si explícitamente examinan la relación entre exposiciones y efectos, calculando las medidas de asociación entre ellas. El problema es que como no existe una secuencia temporal (son transversales, no longitudinales), no es posible hablar de una relación de causa-efecto.

Un ejemplo de estudio de este tipo es la relación entre la terapia antirretroviral basada en efavirenz y el síndrome de deficiencia grave de vitamina D. En un estudio realizado en Estados Unidos se cuantificó la prevalencia de este déficit en el 27% al inicio del estudio y en el 76%, 79%, y 43% a las 4, 16, y 48 semanas de tratamiento lo que pone de manifiesto la necesidad de suplementar con vitamina D a los pacientes objeto de este tratamiento (Nylén 2016).

Estudios analíticos y experimentales

Estos estudios se caracterizan porque el experimentador decide la exposición: uno de los grupos de estudio (grupo experimental) es objeto de una intervención (pacientes expuestos). El otro grupo o grupos, llamado de comparación o control no recibe la intervención (no expuestos). Después se comparan los expuestos y no expuestos con respecto a la aparición del efecto de interés. La intervención puede ser riesgo de enfermar, por ejemplo exposición al tabaco y cáncer de pulmón, o de curación o mejoría, por ejemplo administración de un medicamento. Es decir, la exposición puede ser negativa (tabaco) o positiva (empleo de fármaco).

Además, si la asignación de la exposición se hace al azar, y si tienen un número de pacientes suficiente, se obtiene una evidencia muy

fuerte de la relación entre exposición y enfermedad. En estos estudios las consideraciones éticas tienen gran importancia por un lado para evitar exposiciones perjudiciales y por otro lado por privar a un grupo de pacientes de una exposición positiva. Finalmente resaltar que son estudios de coste elevado y organización difícil que requiere de un aporte financiero externo.

El caso más habitual y que más se suele ver en nuestro medio son los ensayos clínicos controlados. Estos estudios se realizan sobre sujetos enfermos, para comprobar el efecto de medidas terapéuticas, como pueden ser los medicamentos. Si un ensayo clínico se realiza para solicitar la autorización de un fármaco para una indicación se conocen como ensayos clínicos pivotaes.

En los ensayos clínicos además de la asignación aleatoria se dan dos características claves como son el enmascaramiento y el consentimiento informado. El enmascaramiento consiste en ocultar tanto al paciente como al investigador en que grupo (expuesto o no expuesto) se encuentra cada paciente. Este enmascaramiento se aplica para intentar reducir el efecto causado por las expectativas del sujeto o para evitar que el investigador incluya a un paciente en un grupo u otro en función de lo esperado por él. Tanto los pacientes como el investigador pueden pensar que un tratamiento es mejor que otro y preferirlo por la propia intuición personal, es por ello que se deben dar en cajas iguales, comprimidos iguales y con códigos de los pacientes, no con nombres, para que el investigador no conozca a quién se lo está dando ni que es lo que le está dando. Si ninguno de los dos agentes, investigador y paciente, conocen cuál de los dos tratamientos reciben se llaman doble ciego y son los que aportan conclusiones más claras.

El consentimiento informado hace referencia al conocimiento que los pacientes incluidos en el estudio clínico tienen del experimento. Deben firmar un consentimiento para incluirse en el estudio y lo deben hacer habiendo recibido información completa sobre lo que se realiza en el estudio. Estos documentos, que se deben firmar, deben pasar antes el filtro de un Comité de Ética en la Investigación Clínica (CEIC) que garantiza que se van a respetar los derechos de los pacientes y se realizan con arreglo a la legalidad plasmada en la declaración de Helsinki y sus adaptaciones posteriores y por la legislación Nacional o Autónoma correspondiente. En Aragón existe el Comité de Ética de Investigación Clínica en Aragón (CEICA) adscrito al Departamento de

Salud y Consumo del Gobierno de Aragón siendo el Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS) el órgano encargado de prestarle el apoyo administrativo, de gestión y técnico necesario para su correcto funcionamiento. No puedo dejar de ensalzar la magnífica labor que realiza el CEICA y agradecer su excelente predisposición para el apoyo de la investigación.

En la literatura se pueden localizar un sinnúmero de ensayos clínicos controlados, a modo de curiosidad les incluyo el más reciente que he podido localizar sobre el empleo de teprotumumab para la oftalmopatía asociada a alteraciones tiroideas como pueda ser la enfermedad de Graves (Smith 2017). En este estudio se compara la exposición al fármaco frente a placebo resultando en una mejoría estadísticamente significativa en la semana 24 de tratamiento.

En este punto conviene señalar la pertinencia de realizar el ensayo frente a un placebo como el caso comentado o frente a un comparador activo. Siempre es más ilustrativo comparar frente a un tratamiento activo que frente a un placebo, pero desgraciadamente son menos frecuentes. Hay que pensar que estos estudios están financiados en una mayoría de casos por la industria farmacéutica y toda comparación implica un riesgo para uno de los fármacos comparados, o incluso los dos. Comentar por último que en los ensayos frente a placebo se analiza siempre la superioridad frente a placebo del fármaco analizado mientras que en los estudios de comparación directa se puede establecer un resultado de no inferioridad. Por ejemplo en el ensayo pivotal de un fármaco (pitolisant) en el manejo de paciente con narcolepsia con o sin cataplejía se establecía un margen de no inferioridad con el tratamiento estándar (modafinilo) de dos puntos en la escala de somnolencia de Epworth de tal manera que si la variable respuesta caía dentro de esos dos puntos de diferencia se consideraba el nuevo fármaco no inferior al estándar de tratamiento (Dauvilliers 2013).

Un diseño de estudio similar a la de los ensayos clínicos pero realizado en individuos sanos son los denominados ensayos de campo que se realizan para comprobar el efecto de medidas de prevención. Un ejemplo sería el estudio de Cunningham en el año 2016 que analizaba el efecto protector de una vacunación de Herpes zoster en adultos de al menos 70 años de edad frente a placebo. La incidencia de Herpes zoster fue de 0,9 casos en el grupo de tratamiento y de 9,2 casos por cada 1.000 pacientes al año en el grupo placebo. Huelga decir que el

efecto de la vacunación se demostró clínicamente significativo (Cunningham 2016).

Estudios observacionales y analíticos I: estudios de cohortes

Son estudios epidemiológicos analíticos, observacionales y longitudinales, en los que la selección y comparación de los sujetos se hace según estén expuestos o no a un determinado factor, que puede ser el uso de un medicamento. A lo largo del tiempo, se hace un seguimiento en busca de la aparición del efecto en ambos grupos, que puede ser un indicador de curación o mejoría. Si esta curación está relacionada con el medicamento, obviamente, aparecerá más frecuentemente en los expuestos al medicamento que en los no expuestos.

Los estudios de cohortes son similares a los estudios experimentales ya que se comparan expuestos y no expuestos. La diferencia es que el investigador no decide quién está expuesto, es decir, no asigna a un grupo u otro, los pacientes van a un grupo a otro por motivos de rutina o de práctica clínica diaria. Los estudios de cohortes se denominan también estudios de seguimiento, ya que se define un período de observación entre la exposición y la aparición de la enfermedad.

Los estudios de cohortes permiten estudiar la incidencia de una enfermedad, su historia natural y los múltiples efectos de una exposición. Además, aunque la exposición sea infrecuente es posible organizar un estudio de este tipo. Sin embargo, suelen ser caros y largos, no sirven para el estudio de enfermedades infrecuentes y es difícil estudiar causas múltiples para una enfermedad. Se calcula como resultado el riesgo relativo.

Un estudio clásico es el de la cohorte de Framingham que desde el año 1948 y bajo la dirección del Instituto Nacional Cardíaco, Pulmonar y Sanguíneo, anteriormente conocido como el Instituto Nacional Cardíaco, ha estado investigando en la identificación de los contribuyentes a la aparición de enfermedades cardiovasculares. En esta cohorte se ha identificado y cuantificado el riesgo del colesterol en enfermedades cardiovasculares. De esta cohorte se han publicado recientemente nuevos resultados sobre el papel de inhibidores de plasminógeno por Tofler y colaboradores, perfiles metabólicos en índice de masa corporal por Ho y colaboradores, y una revisión de sus hitos por Tsao y Vasan en 2015.

Estudios observacionales y analíticos II: estudios de casos y controles

Estos estudios son estudios analíticos, observacionales, y longitudinales, en los que la selección y comparación de los sujetos se hace según tengan o no una enfermedad. A los que desarrollan la enfermedad se les denomina casos y a los que no la desarrollan se denomina controles. Para ambos grupos se determina la exposición al factor de estudio, que puede ser un medicamento o un factor de riesgo. Si la exposición, por ejemplo un evento adverso a un fármaco, está relacionada con el mismo, los casos habrán estado expuestos más frecuentemente que los controles y la aparición de efecto podrá ser atribuible al fármaco.

Un ejemplo de este tipo de estudios fue el realizado a partir del nacimiento en Alemania en los años 1959 y 1960 de varios niños con defectos en las extremidades, concretamente focomelia. Se comparó un grupo de 46 madres de niños con focomelia con un grupo control de 300 madres de niños normales. El 90% de las madres de niños con defectos habían tomado talidomida entre las cuatro y nueve semanas de gestación, pero ninguna de las madres del grupo control. Obviamente, se estableció la relación entre causa y efecto, prohibiendo la administración de talidomida. A día de hoy se sigue estudiando la causa molecular del efecto teratogénico de la talidomida ya que es un fármaco que puede abrir puertas de investigación, Ito publicaba una revisión sobre sus posibles mecanismos en 2012 y derivados de talidomida como lenalidomida se emplean con éxito en enfermedades como mieloma múltiple.

Estudios de agrupación: meta-análisis y network meta-análisis

No se puede finalizar este apartado sin hablar de los estudios de agrupación. El avance de la informática y la metodología estadística ha propiciado el desarrollo de nuevas técnicas de estudio basadas en la agregación de varios estudios. La idea intuitiva es sencilla, si se localizan un grupo de estudios de diseño similar se pueden agregar los mismos considerando la variabilidad de sus resultados y realizar un estudio que analice el resultado global de los estudios.

Los dos tipos básicos son el meta-análisis y el network meta-análisis o meta-análisis en red. El primero de ellos agrega resultados de diferentes estudios para buscar un resultado común, por ejemplo, porcentaje de curación de una enfermedad considerando el conjunto del arsenal tera-

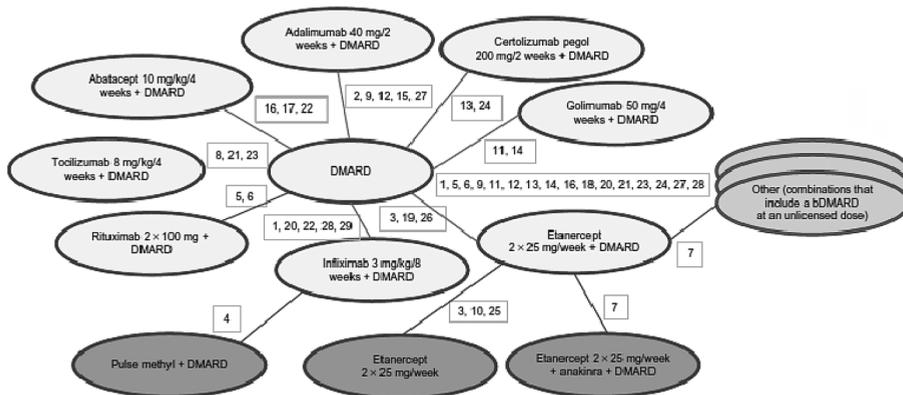


Figura 2. Ejemplo de network meta-análisis.

péutico disponible. El segundo de ellos permite la comparación individual de los tratamientos por la existencia de un tratamiento común.

Estos estudios se deben realizar tras una revisión sistemática de la bibliografía publicada. Es decir, se debe conocer todo lo que hay publicado antes de realizar la revisión final. Se deben definir criterios de inclusión o exclusión de estudios y analizar y cuantificar su comparabilidad mediante escalas.

Un ejemplo de meta-análisis más reciente, el más reciente que se ha podido localizar, es el publicado por Parsons en 2017 sobre la práctica domiciliar de mindfulness y su relación con estrés y cognición. Los autores concluyeron que existía una pequeña pero significativa asociación entre la práctica de mindfulness y la obtención de resultados.

Un ejemplo de network meta-análisis sería el publicado por Orme y colaboradores en 2012 que comparaba los fármacos empleados en el manejo de la artritis reumatoide y permitía establecer una comparación de los tratamientos biológicos disponibles en el momento por haber sido comparados todos ellos al menos una vez frente a un fármaco tradicional. Los network meta-análisis realizan un diagrama como el presentado en la Figura 2 en el que se definen los estudios realizados en función de los fármacos comparados y se pueden ver las interrelaciones entre los tratamientos.

Una ventaja importante de estos estudios es que pueden realizarse comparaciones comunes de medicamentos que no han sido comparados en investigación directa. Por supuesto, su ventaja fundamental es

que permite realizar con bajo coste estudios de alto poder informativo y sobre todo de un elevado nivel de evidencia, de hecho, se sitúan en la cima de dicho nivel.

CALIDAD DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La calidad de la evidencia científica se refiere al grado de validez y causalidad de las relaciones que se encuentran en los estudios de investigación. La mayor evidencia se obtiene de los estudios experimentales, por el elevado grado de control de todos los factores: tendemos «a creernos más» los resultados de este tipo de estudios que los de otros, siempre que la realización sea adecuada.

Para el clínico es esencial conocer los diseños de los estudios para valorar hasta qué punto la información científica que recibe es de calidad. En este sentido, cada vez es más habitual utilizar Guías de Práctica Clínica, en las que se valoran las intervenciones en función (entre otros criterios) de los diseños epidemiológicos utilizados en la investigación. Esta es una de las bases de la Medicina Basada en la Evidencia.

Tal y como indica J. Primo en su excelente y sintética revisión, el concepto de Medicina Basada en la Evidencia es un concepto desarrollado por un grupo de internistas y epidemiólogos clínicos de la Escuela de Medicina de la Universidad McMaster de Canadá y se publicaba en la revista JAMA en 1992. La Medicina Basada en la Evidencia pretende aportar más ciencia al arte de la medicina, siendo su objetivo disponer de la mejor información científica disponible, lo que se conoce por evidencia para aplicarla a la práctica clínica que comentaba Guerra Romero en 1996.

En función del diseño de los estudios se constituyen escalas de clasificación jerárquica de la evidencia disponible. El objetivo de estas clasificaciones es aportar la luz suficiente para la selección de un determinado tratamiento médico o farmacéutico en una determinada enfermedad como indican Jovell y Guyatt en sus respectivos trabajos. Aunque hay diferentes escalas de gradación de la calidad de la evidencia científica, todas ellas son muy similares entre sí.

La primera clasificación realizada en 1979 por la *Canadian Task Force on the Periodic Health Examination* que fue adaptada en 1984 por la *U.S. Preventive Services Task Force*. Los niveles establecidos, de mayor a menor, se presentan en la tabla siguiente.

Grado	Estudio
Grado I	Ensayo aleatorizado y controlado.
Grado II-1	Ensayos controlados no aleatorizados.
Grado II-2	Estudios de cohortes o caso control, realizados en más de un centro o por un grupo de investigación.
Grado II-3	Múltiples series comparadas en el tiempo con o sin intervención.
Grado III	Opiniones de la experiencia clínica, estudios descriptivos o comités de expertos.

Tabla 4. Niveles de evidencia científica, US Task Force.

Lo primero que debe llamar la atención es que la opinión de la experiencia clínica está muy alejada de los niveles evidencia elevados que son los ensayos aleatorizados o controlados. Ello es una constante en estas clasificaciones y en la Medicina Basada en la Evidencia.

Otra clasificación similar es la propuesta por *The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care* en función del rigor científico de los diferentes tipos de diseños que publicaba Goodman en 1993, igualmente los niveles de evidencia van de mayor a menor.

1) Ensayo controlado y aleatorizado con muestra grande.
2) Ensayo controlado y aleatorizado con muestra pequeña.
3) Ensayo no aleatorizado con controles coincidentes en el tiempo.
4) Ensayo no aleatorizado con controles históricos.
5) Estudio de cohortes.
6) Estudio de casos y controles.
7) Estudios transversales.
8) Vigilancia epidemiológica (bases de datos o registros).
9) Serie consecutiva de datos.
10) Notificación de un caso.

Tabla 5. Clasificación de la evidencia científica según el rigor (Goodman).

Como señala el Dr. Jovell las clasificaciones de la evidencia científica se basan sobre todo en el rigor científico aportadas por el diseño del estudio. Los aspectos clave que condicionan un mayor rigor científico son asignación aleatoria a los grupos experimental y control, la existencia de un grupo control concurrente en el tiempo, diseño prospec-

tivo, enmascaramiento de pacientes e investigadores y la inclusión en el estudio de un número de pacientes suficiente como para detectar diferencias estadísticamente significativas.

Más recientemente la Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas de Cataluña propuso un sistema de clasificación que tiene en cuenta además del diseño del estudio una valoración específica de su calidad. Esta clasificación considera en el análisis de la evidencia, además del tipo de diseño, las denominadas condiciones de rigurosidad científica. Estas condiciones permiten seleccionar, cuando se producen resultados dispares, el mejor estudio entre los de diseño similar o de igual nivel de evidencia. Además de ello, esta clasificación considera al meta-análisis como el diseño de mayor rigor científico, debido a que puede presentar la mejor combinación de validez interna u homogeneidad del diseño y validez externa o capacidad de generalizar los resultados a la población general.

Nivel	Tipo de diseño	Condiciones de rigurosidad científica
I	Meta-análisis de ensayos clínicos y aleatorizados.	No heterogeneidad. Diferentes técnicas de análisis. Meta-regresión. Meta-análisis. Calidad de los estudios.
II	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra grande.	Evaluación del poder estadístico. Multicéntrico. Calidad del estudio.
III	Ensayo controlado y aleatorizado de muestra pequeña.	Evaluación del poder estadístico. Calidad del estudio.
IV	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado.	Controles coincidentes en el tiempo. Multicéntrico. Calidad del estudio.
V	Ensayo prospectivo controlado no aleatorizado.	Controles históricos. Calidad del estudio.
VI	Estudios de cohorte.	Multicéntrico. Apareamiento. Calidad del estudio.
VII	Estudios de casos y controles.	Multicéntrico. Calidad del estudio.
VIII	Series clínicas no controladas. Estudios descriptivos: vigilancia epidemiológica, encuestas, registros, bases de datos. Comités de expertos	Multicéntrico.
IX	Anécdotas o casos clínicos.	

Tabla 6. Niveles de evidencia según la Agencia de Evaluación de Tecnologías Médicas de Cataluña.

Una aplicación clínica de los niveles de evidencia es la inclusión en las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica de la fuerza de la recomendación en base al diseño a partir del cual se ha obtenido. Las Guías de Práctica Clínica clasifican a la evidencia científica como adecuada (grado A) cuando permite formular recomendaciones conclusivas, como cierta (grado B) cuando es factible expresar recomendaciones no concluyentes y como insuficiente (grado C) cuando no se puede manifestar ningún tipo de valoración, ver la Tabla 7 según publicaba Sackett.

Nivel de calidad de la evidencia científica	Grado de recomendación
I: ensayos aleatorizados con una muestra grande y resultados bien definidos (y un riesgo bajo de error estadístico tipo a y b)	
II: ensayos aleatorizados con una muestra pequeña (y un riesgo moderado a alto de error estadístico tipo a y b)	A
III: estudios no aleatorizados, controles concurrentes en el tiempo	B
IV: estudios no aleatorizados, controles históricos	C
V: estudios no controlados, series clínicas	

Tabla 7. Relación entre los niveles de calidad de la evidencia científica y el grado de recomendaciones.

ASOCIACIÓN ESTADÍSTICA VÁLIDA Y RELACIÓN CAUSAL

Para relacionar finalmente la relación entre una causa y un efecto además de criterios de diseño, se deben considerar otros aspectos. Por ejemplo, hay que reconocer que en primer lugar, que existe una asociación estadística válida entre la exposición y el efecto dentro de un estudio en particular, es decir, hay que descartar la presencia del azar, los sesgos y la confusión. En segundo lugar hay que demostrar que la asociación es causal, por lo que hay que analizar la totalidad de las pruebas disponibles no únicamente un solo estudio.

Para demostrar causalidad debe existir en una asociación estadística entre la exposición y el efecto. A día de hoy no se autoriza un medicamento que no haya mostrado ventaja estadística frente a placebo. Además de ello esta asociación tiene que ser válida, por lo que

hay que descartar tres explicaciones alternativas: el azar, los sesgos y la confusión.

- **Sesgos:** es la presencia de elementos que diferencian a los grupos de estudio y que esconden una explicación a los resultados. Dos ejemplos sencillos son los sesgos de información que se produce cuando la información para un grupo de estudio se ha obtenido de manera diferente que para el otro, o los sesgos de selección que surgen cuando se seleccionan los participantes en el estudio de forma diferente para los grupos. Los sesgos de selección surgen cuando se produce una mala definición de la población de estudio o de la muestra, existe diferencia en la aplicación de pruebas diagnósticas, existe diferencias en la recogida de información o el conocido como efecto Hawthorne en el que por el mero hecho de que los participantes en el estudio sepan que están siendo estudiados les hace modificar sus comportamientos. Los sesgos de información surgen cuando la información para los grupos de estudio es obtenida de manera diferente. Puede ser sesgo del entrevistador en el que, el investigador obtiene o interpreta la información de diferente manera para los grupos de estudio, el sesgo de recuerdo, son los propios participantes los que informan de manera no comparable para los distintos grupos o el sesgo de mala clasificación, los participantes son erróneamente asignados a un grupo o a otro de estudio. La falacia ecológica es un tipo de sesgo de información, la relación válida para una población puede no serlo a nivel individual.
- La presencia de confusión se produce cuando la asociación observada puede en realidad deberse a una mezcla de efectos entre la exposición, la enfermedad, y un tercer factor o factor de confusión. Este tercer factor debe cumplir tres requisitos para generar confusión, primero debe ser un factor de riesgo del efecto, segundo debe estar asociado con la exposición y tercero no es una variable intermedia entre la exposición y el efecto. La diferencia clave con los sesgos es que no está producida por el observador o participantes y porque puede controlarse en el análisis, a diferencia de los sesgos, por medio de análisis de subgrupos. En la confusión hay que tener en cuenta en primer lugar el efecto agregado de confusión, es decir, tomar en cuenta todos los posibles factores de confusión que actúan y ver cuál es el resultado final;

en segundo lugar, la dirección del efecto de confusión, es decir, si actúa a favor o en contra de la exposición; la magnitud del efecto de confusión, es decir, si sobreestima o infraestima el efecto.

En los estudios epidemiológicos hay que considerar la validez interna y la validez externa. La validez interna significa que el estudio es válido, lo que implica que la relación entre exposición y efecto es estadísticamente significativa, carece de sesgos y de confusión. Obviamente la validez interna es lo que más debe preocupar al realizar un estudio. Un problema distinto es que los resultados sean generalizables, lo que se conoce como validez externa, es decir, el grado en que sean aplicables a otras poblaciones distintas a la estudiada. Es importante señalar que no se debe comprometer la validez para buscar resultados generalizables: para que exista validez externa debe existir validez interna, pero no es cierto al revés.

Una vez que se ha demostrado una asociación estadística válida, hay que considerar si realmente se puede juzgar como de causalidad. Esto ya no es un problema concreto, sino abstracto. Hay que considerarlo en el contexto de toda la evidencia disponible en el momento, y por tanto se debe volver a evaluar con cada nuevo resultado de investigación.

En la práctica, para reconocer que una variable o fenómeno es causa de otro se utilizan una serie de reglas metodológicas llamados criterios de causalidad. Ninguno de los criterios es suficiente para demostrarla, pero cuanto más y mejor se cumplan más verosímil será la relación de causalidad. El origen de los criterios de causalidad está en la investigación de enfermedades infecciosas del siglo XIX. Para demostrar que un organismo (la «causa») producía la enfermedad, se propusieron los criterios de Henle-Koch, es decir:

- Agente aislado en cultivo puro en cada caso de enfermedad.
- Ausencia del agente en otras enfermedades.
- Reproducción experimental animal de la enfermedad.
- Agente recuperado del caso experimental producido.

Estos criterios de causalidad corresponden a un modelo en el cual se adjudica una causa a un efecto. Sin embargo, pronto se vio que estos criterios no eran válidos para plantear cuáles son las causas de los problemas de salud en general (incluidos los infecciosos). Entre los criterios más conocidos están los de Hill publicados en *Proceedings of the Royal Society of Medicine* en 1965, les debo confesar que me ha

emocionado encontrar este artículo en Internet. Los criterios propuestos son:

- **Secuencia temporal:** La exposición debe preceder al efecto en un tiempo consistente con los mecanismos biológicos propuestos.
- **Fuerza de la asociación:** La magnitud de la relación observada está en relación con la probabilidad de que exista una relación de causa-efecto. Cuanto más fuerte es la asociación (mayor magnitud del riesgo observado), más apunta a causalidad.
- **Consistencia con otras investigaciones:** Si varios estudios realizados por diversos investigadores en diferentes momentos, localizaciones y poblaciones y con distintas metodologías apuntan a los mismos resultados, se refuerza la idea de causalidad.
- **Relación dosis-respuesta:** La observación de un gradiente de riesgo asociado a la exposición (cuanta más exposición, más riesgo) apoya la idea de causalidad.
- **Plausibilidad biológica:** La presencia de una relación de causalidad se ve apoyada por la existencia de una explicación sobre el mecanismo biológico que está implicado.
- **Especificidad y analogía:** son criterios en desuso. Especificidad se refiere a que una causa produce un efecto único. Analogía se refiere a que asociaciones causales similares producen efectos similares.
- **Reversibilidad:** Si al retirar la posible causa se produce menor riesgo de enfermedad, se ve reforzada la posible asociación causal.
- **Coherencia:** la asociación debe ser consistente con el conocimiento existente, es una variante de la plausibilidad biológica.

Además de los criterios arriba indicados, que se siguen utilizando, se han incorporado nuevos criterios para juzgar causalidad:

- **Descarte de explicaciones alternativas (validez):** para valorar que una relación hallada es causal hay que descartar, como se ha visto, la presencia del efecto del azar, los sesgos y la confusión. En la actualidad es probablemente el criterio más importante para valorar causalidad.
- **Calidad de la evidencia (diseño del estudio):** Según el diseño epidemiológico del estudio hay mayor o menor evidencia de la asociación causal.

Ninguno de los criterios puede dar seguridad sobre si una determinada asociación es causal. En la investigación biomédica, la causalidad es una cuestión de juicio y opinión sobre toda la evidencia disponible en cada momento. Es decir, el papel del científico en general y del investigador en poblaciones en particular se basa en revisar cada estudio como una parte más del todo y en base de ello se debe interpretar; hay que evitar conclusiones rotundas de estudios aislados y de bajo nivel de evidencia, tal vez esta sea la lección más básica que deberíamos transmitir.

Gracias por su atención.

REFERENCIAS

- Argimon JM, Jiménez J. Métodos de Investigación aplicados a la atención primaria de salud. 3ª ed. Madrid: Elsevier España SA; 2005.
- Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979;121:1193-254.
- Colaboración Cochrane. Glosario. Disponible en: http://es.cochrane.org/sites/es.cochrane.org/files/public/uploads/Glosario_Manual_Cochrane_425.pdf. Consultado el: 07/05/2017
- Cunningham AL, Lal H, Kovac M, Chlibek R, Hwang SJ, Díez-Domingo J. Efficacy of the Herpes Zoster Subunit Vaccine in Adults 70 Years of Age or Older. *N Engl J Med*. 2016;375(11):1019-32.
- Dauvilliers Y, Bassetti C, Lammers GJ, Arnulf I, Mayer G, Rodenbeck A. Pitolisant versus placebo or modafinil in patients with narcolepsy: a double-blind, randomised trial. *Lancet Neurol*. 2013;12(11):1068-75.
- Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
- Gerstoft J, Malchow-Møller A, Bygbjerg I, Dickmeiss E, Enk C, Halberg P. Severe acquired immunodeficiency in European homosexual men. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982;285(6334):17-9.
- Goodman C. Literature Searching and evidence interpretation for assessing health care practices. Estocolmo: The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care, 1993.
- Grupo de Investigación en Atención Primaria Fistera. Metodología de Investigación. Disponible en: <http://www.fistera.com/formacion/metodologia-investigacion/>. Consultado el: 07/05/2017.
- Guerra Romero L. La medicina basada en la evidencia: un intento de acercar la ciencia al arte de la práctica clínica. *Med Clin (Barc)*. 1996;107:377-82.

- Guyatt GH, Sackett DL, Sinclair JC, Hayward R, Cook DJ, Cook RJ. Users' Guides to the Medical Literature: IX. A method for grading health care recommendations. *JAMA*. 1995;274:1800-4.
- Harris RP, Helfand M, Woolf SH, Lohr KN, Mulrow CD, Teutsch SM, Atkins D, for the Methods Work Group, Third U.S. Preventive Services Task Force. Current methods of the U.S. Preventive Services Task Force: a review of the process. *Am J Prev Med*. 2001;20(3S):21-35.
- Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295-300.
- Ho JE, Larson MG, Ghorbani A, Cheng S, Chen MH, Keyes M. Metabolomic Profiles of Body Mass Index in the Framingham Heart Study Reveal Distinct Cardiometabolic Phenotypes. *PLoS One*. 2016;11(2):e0148361.
- Ito T, Handa H. Deciphering the mystery of thalidomide teratogenicity. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012;52(1):1-7.
- J. Primo. Niveles de evidencia y grados de recomendación (I/II). *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al día*. 2003;2(2):39-42.
- Jovell AJ, Navarro-Rubio MD. Evaluación de la evidencia científica. *Med Clin (Barc)*. 1995;105:740-3.
- Nylén H, Habtewold A, Makonnen E, Yimer G, Bertilsson L, Burhenne J. Prevalence and risk factors for efavirenz-based antiretroviral treatment-associated severe vitamin D deficiency: A prospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(34):e4631.
- Parsons CE, Crane C2, Parsons LJ3, Fjorback LO4, Kuyken W5. Home practice in Mindfulness-Based Cognitive Therapy and Mindfulness-Based Stress Reduction: A systematic review and meta-analysis of participants' mindfulness practice and its association with outcomes. *Behav Res Ther*. 2017;10:29-41
- Piédrola Gil G, del Rey Calero J, Domínguez Carmona M, Cortina Greus P, Gálvez Vargas R, Sierra López A et al. *Medicina Preventiva y Salud Pública* 9ª edición. Barcelona, Masson Salvat 1991.
- Roldán E, Gómez M, Pino MR, Díaz J. The impact of extremely high temperatures on mortality and mortality cost. *Int J Environ Health Res*. 2014;7:1-11.
- Roldán E, Gómez M, Pino MR, Esteban E, Díaz J. Efectos de las temperaturas extremadamente elevadas sobre la mortalidad diaria total en Aragón. *Gac Sanit*. 2012; 26:81.
- Roldán E, Gómez M, Pino MR, Pórtoles J, Linares C, Díaz J. The effect of climate-change-related heat waves on mortality in Spain: uncertainties in health on a local scale. *Stoch Environ Res Risk Assess*. 2016;30(3):831-9.
- Sackett DL. Rules of evidence and clinical recommendations on the use of antithrombotic agents. *Chest* 1989; 95 (Supl):2-3.

- Smith TJ, Kahaly GJ, Ezra DG, Fleming JC, Dailey RA, Tang RA. Teprotumumab for Thyroid-Associated Ophthalmopathy. *N Engl J Med.* 2017;376(18):1748-61.
- Tofler GH, Massaro J, O'Donnell CJ, Wilson PW, Vasán RS, Sutherland PA. Plasminogen activator inhibitor and the risk of cardiovascular disease: The Framingham Heart Study. *Thromb Res.* 2016;140:30-5.
- Tsao CW, Vasán RS. Cohort Profile: The Framingham Heart Study (FHS): overview of milestones in cardiovascular epidemiology. *Int J Epidemiol.* 2015;44(6):1800-13.
- Tse SS, Kish T. Octreotide-Associated Neutropenia. *Pharmacotherapy.* 2017. [En prensa]

Discurso de Contestación

Ilmo. Sr. D. Santiago Andrés Magallón

Me resulta muy grato contestar al Dr. Manuel Gómez Barrera -al que tuve el honor de presentar el 14 de mayo de 2012 como académico correspondiente-en su discurso de recepción como académico de número de nuestra querida Academia de Farmacia «Reino de Aragón».

El profesor Gómez Barrera es vicedecano del Grado de Farmacia de la Universidad San Jorge. Traducido: es el decano de la «Facultad de Farmacia de Aragón».

Mi cariño por esta Facultad viene de lejos, ya que, formando parte de la Junta de Gobierno del Colegio de Farmacéuticos de Zaragoza, apoyamos la creación de Grado de Farmacia y contribuimos a la elaboración de su plan de estudios. Además, el mismo año en que inició su andadura dicho grado en la Universidad San Jorge, y también auspiciados por el Colegio, conseguimos que el Consejo de Gobierno de nuestra Comunidad aprobara la creación de la Academia de Farmacia «Reino de Aragón».

El doctor Manuel Gómez, doctor en Farmacia y Economista, es especialista en Epidemiología, Estadística y Farmacoeconomía. La aplicación de esas tres ciencias llevan a nuestro académico de número, a poder ofrecer a la Sanidad datos fundamentales sobre una patología: su evolución, factores modulares, posibles casos futuros y poder determinar los «recursos necesarios» para afrontar la enfermedad (parámetro que consideran fundamental todas las administraciones).

Ejemplos clarificadores y que nos llaman la atención pueden ser: la relación entre olas de calor y fallecimientos. Y de otro tipo la definición del SIDA, tras el estudio epidemiológico en series de casos de individuos sanos, con infecciones oportunistas.

Profesor Doctor Manuel Gómez Barrera, en nombre de la Academia mi más cordial enhorabuena, extensiva a familia y resto de profesores del Grado de Farmacia. Con el deseo de que muchos de ellos alcancen el nivel de excelencia, que les permita formar parte de la Academia de Farmacia aragonesa, ya que una de las fuentes principales de las academias proviene, precisamente, de las universidades.

Muchas gracias a todos por su atención.

