

Aplicación del conocimiento científico en medicina por parte de los profesionales y de la población

M. Delgado

Se analizan aquellas situaciones que influyen en que el conocimiento científico existente no se aplique. En primer lugar se comentan los agentes difusores del conocimiento, el experto, el profesional sanitario, los profesionales de los medios de comunicación y el rumor. A continuación se analizan las situaciones en las que el conocimiento no se aplica o se aplica erróneamente. Entre estas últimas se diferencian la existencia de una consistencia (coincidencia entre los diferentes resultados) errónea por la existencia de un sesgo de publicación, la constatación de una consistencia no aceptada por la población, la presencia de consistencia pero con efectos contrapuestos (una exposición que simultáneamente causa perjuicio y beneficio), y por último, cuando existen resultados contradictorios entre los diferentes estudios que analizan la misma asociación.

Hay muchas situaciones en las que el conocimiento científico no se aplica. Una vieja historia conocida es la del médico inglés James Lind que en el siglo XVIII comprobó por vez primera de manera experimental que el consumo de cítricos prevenía y curaba el escorbuto. Sin embargo, sus conocimientos nunca se aplicaron en la marina inglesa, cuanto su imperio se encontraba en franca expansión mientras el nuestro declinaba [1]. Una de las razones que se han aducido para ello fue el elevado coste de los cítricos (que además hubieran tenido que comprar a los españoles), pero se pueden añadir otras, como la no replicación del experimento. Los profesionales se niegan a aceptar los resultados de un único estudio como definitivos y necesitan de un viejo principio inductivo, la repetición de lo observado, para acatarlos. Si los resultados coinciden (son «consistentes», como se afirma en epidemiología) se ha dado el primer paso para elevar a la categoría

de tesis lo que antes era mera hipótesis.

El ejemplo anterior sirve para separar el generador de la información del que la debe usar. En esta separación con frecuencia existe un elemento intermedio, el que la difunde, que no tiene por qué ser el mismo que la genera, pero que puede contribuir

mucho a la aplicación o rechazo. En la difusión y aplicación del conocimiento científico intervienen diferentes agentes que se enfrentan a diferentes situaciones. Se comentarán aquellos y éstas a continuación.

Agentes propagadores del conocimiento científico

1. El experto

Hoy vivimos en una auténtica eclosión de la era de la información y es imposible estar completamente al día de todos los avances que se producen. Ha surgido el término «experto» para describir al especialista que

76

Palabras clave: Conocimiento científico. Agentes propagadores. Consistencia.

Fecha de recepción: Mayo 2001.

Seminario Médico

Año 2001. Volumen 53, Número Especial. Págs. 76-83

se centra en un ámbito reducido de su campo. Al «experto» se le supone capacidad crítica para juzgar la información científica que se genera y ello debería suponer que tiene experiencia práctica en el terreno de la investigación sobre el que opina. Hace ya algunos años que David Sackett y otros epidemiólogos clínicos afirmaron que las opiniones no sustentadas por hechos deben tratarse simplemente como opiniones y ocupar un lugar relegado en la inferencia [2]. Hoy esa corriente se ha transformado en la llamada «medicina basada en la evidencia». Con frecuencia se observa que los expertos, ante la misma evidencia científica (los estudios existentes), no opinan de la misma manera. No se puede olvidar que el experto interpreta los resultados y ese es un proceso subjetivo en el que el resultado no tiene porqué ser coincidente. Si los expertos no coinciden, una práctica común es el establecimiento del «consenso». La finalidad del consenso es aumentar la reproducibilidad y ofrecer al resto de los especialistas (y la población en general) una serie de directrices que faciliten la aplicación de los resultados. Pero hay que tener siempre presente que el consenso no garantiza que sea verdad lo acordado, precisamente la ausencia de una referencia absoluta (o «verdad») motiva la necesidad de aproximar posturas que sean admisibles para todos y cada uno de los que participan en un consenso. Un consenso implica su revisión a corto, medio o largo plazo, conforme se vayan acumulando nuevas evidencias que no coincidan con lo establecido en él.

2. Otros profesionales sanitarios

Hay muchas situaciones en las que no hay opinión de un grupo de expertos y son los profesionales sanitarios, en sus distintas especialidades, los que transmiten el conocimiento. La forma en que adquieren el conocimiento tiene gran importancia. En algunos estudios se ha detallado que la lectura de las fuentes documentales (estudios originales) que tienen que aplicar escasea y que se utilizan mucho más las opiniones de compañeros, lo afirmado en reuniones científicas, y la experiencia propia de su la-

bor asistencial [3]. Con gran frecuencia, por lo tanto, les han interpretado ya la información que ellos a su vez han de digerir nuevamente. También, por lo tanto, en el aprendizaje se introducen elementos muy subjetivos, que se traducirán en una práctica heterogénea y poco uniforme.

3. No profesionales

No se puede desdeñar el papel que juegan en la transmisión del conocimiento los líderes de opinión o los profesionales de los medios de comunicación. Muchos de ellos gozan de gran credibilidad ante la población. Su mala interpretación puede producir situaciones límites. Un ejemplo, cuando un grupo valenciano anunció en rueda de prensa que la vacuna antigripal inducía una respuesta inmunitaria cruzada frente al VIH (un ejemplo de falso positivo), la interpretación que se dio fue que la vacuna antigripal transmitía el sida, y algunas madres se negaron en Jaén a que sus hijos fueran vacunados porque generalizaron el hecho a todas las vacunas.

No tenemos en nuestro país, salvo escasas excepciones, profesionales de la comunicación especializados en problemas de la salud, como sucede en el Reino Unido o Estados Unidos, donde incluso leen periódicamente las revistas médicas de más difusión (*New England Journal of Medicine, Lancet, JAMA* y *BMJ*). Esto supone que se ha de ser extraordinariamente cuidadoso y claro cuando se emiten opiniones sanitarias ante los medios de comunicación y aún así es posible que el error salte (Por ejemplo, pusieron en mi boca que no recomendaba la vacuna antivariola, cuando llevaba tres años afirmando la necesidad de aplicación universal [4]). No obstante, la avidez de titulares, cuanto más llamativos sean mejor, puede motivar que busquen resultados procedentes de estudios dudosos. Por ejemplo, hace unos años el noticiario más visto en la cadena de más audiencia dio la noticia de que las «radiaciones» desprendidas de los electrodomésticos podrían producir cáncer. El trabajo era una Tesis Doctoral defendida en una prestigiosa universidad española, pero era un despropósito, dirigido por no espe-

cialistas en el tema y realizado sin seguir la disciplina del método (afortunadamente sigue sin publicarse).

4. *El rumor*

El boca a boca es la forma más vieja de comunicación. En ella se ignora la procedencia del que originalmente lo transmite y el mensaje se deforma con la transmisión. Sigue funcionando el «a mí me han dicho que...». Un ejemplo de ello lo padecemos al inicio del síndrome de aceite tóxico, cuando se ignoraba su agente responsable. Se rumoreó que lo transmitían las fresas y en el Colegio Mayor en el que finalizaba entonces la carrera (primavera de 1981) nadie tomó fresas, incluso los helados de fresa tuvieron que devolverse a los proveedores. Los profesionales sanitarios deben estar alertas ante la propagación de rumores y contrarrestarlos con decisión y rapidez. Pero todos somos humanos ¿podemos asegurar que los profesionales de la salud están libres de creer en un rumor?

Estos son los cuatro grupos de agentes que pueden modificar nuestra conducta de salud. A continuación se detallarán una serie de distintas situaciones en las que se producen fallos en la aplicación del conocimiento, y en la que intervienen de manera diferencial los agentes anteriores.

Situaciones en las que no se aplica el conocimiento o se aplica erróneamente

Hay tres situaciones claramente diferenciadas: cuando la información es consistente (coinciden los distintos estudios entre sí), cuando es inconsistente y cuando no hay información.

1. *Hay información consistente y se aplica*

En teoría esto es lo mejor y aquí no debiera producirse error. No obstante, hay una situación en la que es posible, ya que la información procede en su mayoría de las publicaciones científicas. Es posible que lo publicado no represente el conocimiento real. Se conoce con el nombre de sesgo de publicación y aunque se identificó por vez primera en 1950 se ha difundido su estudio

con el metaanálisis. El sesgo de publicación se origina cuando lo que se publica no es representativo de lo que se investiga. La trascendencia de este sesgo es muy grande: si lo que aparece no representa la realidad, se está distorsionando el propio proceso de aprendizaje. Los factores que influyen en la presentación de este sesgo se resumen en la tabla I [5].

La variable más importante que lo causa es la *significación estadística del resultado*: viene dado por la mítica *p*, o nivel de significación, que cuando es inferior al 5% (valor arbitrariamente elegido) se considera estadísticamente significativa. Ya en 1959 se publicó en la revista de la Sociedad Americana de Estadística la primera valoración de la tendencia existente a publicar resultados positivos y a rechazar los negativos [6-8]. Cronológicamente, los resultados estadísticamente significativos suelen ser los primeros en aparecer. Esto es importante, puesto que justifica por qué el entusiasmo inicial por una prueba diagnóstica o por un tratamiento se enfría con el tiempo. Por ejemplo, Stewart y Parmar [9], en una combinación de resultados de diferentes bases de datos de quimioterapia y cáncer avanzado de ovario, encontraron que la adición de resultados no publicados aún a los ya existentes aproximaba restaba importancia al papel de la quimioterapia. También se ha comprobado que existe un retraso en la aparición de los resultados negativos y dudosos [10,11].

Tabla I. Causas del sesgo de publicación

- Por resultados significativos.
- Tipo de diseño.
- Idioma.
- Conflicto de interés.
- Tipo y existencia de financiación.
- Tamaño muestral.
- Prestigio institucional.
- Prejuicio.
- Regresión a la media.

Fuente: DELGADO y SILLERO, 1999.

El tipo de estudio también influye. Aunque no se ha documentado que los ensayos clínicos tengan más probabilidades de publicarse que los estudios de observación [7], sí se ha constatado que los estudios aleatorizados son menos susceptibles al sesgo de publicación en función de la significación de los resultados que los no aleatorizados [8]. Los estudios multicéntricos se han asociado con una mayor frecuencia de publicación [7], algo que no es de extrañar ya que el protocolo tiene que estar más cuidadosamente diseñado y los tamaños de muestra son importantes, aparte de una mayor validez externa al ampliar el espectro de la muestra. El tamaño de muestra es otro de los condicionantes del sesgo de publicación. Los estudios grandes suponen un mayor esfuerzo en su diseño y ejecución y los autores ponen un mayor interés en que los resultados no permanezcan ignorados, ya sean positivos o negativos. Los estudios pequeños pueden permanecer con más frecuencia en un cajón, si los resultados alcanzados no son significativos. Esto se ha comprobado en varios metaanálisis. Por ejemplo, en el metaanálisis sobre el mejor pronóstico del infarto de miocardio asociado al uso de la estreptoquinasa intravenosa [12], se observa que los estudios con menos de 200 pacientes tienen 14 veces más probabilidad de encontrar una reducción en la mortalidad inferior al 50%. Algo similar se ha encontrado en los tratamientos anticancerosos [13]. En principio hay que pensar que los estudios financiados tienen más probabilidades de publicarse que los no financiados, ya que es una forma de dejar constancia que los fondos empleados han llevado a algún fin. No obstante, no siempre se ha documentado esto. Por ejemplo, las publicaciones financiadas por el gobierno en el área de Oxford presentaron una tendencia a publicarse más que aquellas no financiadas, sin embargo, las que recibieron apoyo económico de compañías farmacéuticas privadas se publicaron menos que los estudios sin financiación [8]. El conflicto de interés puede dar lugar a publicaciones engañosas o maquilladas y puede dar pie a que cierto tipo de docu-

mentación tenga más probabilidad de ser publicada. Un ejemplo de ello viene de la industria tabaquera, que ha mantenido que existía un sesgo de publicación de los estudios con resultados negativos en los efectos perjudiciales del humo ambiental del tabaco. La industria con más frecuencia recurre a las opiniones vertidas en reuniones científicas (que pueden estar patrocinadas por ella) o a las emitidas por individuos de prestigio, que a los datos originales publicados. En el caso de las consecuencias del tabaquismo pasivo los escritos procedentes de congresos fueron con más frecuencia revisiones. Cuando se compararon los estudios originales de congresos con los de artículos en revistas, estos últimos usaron con más frecuencia el análisis estadístico, en el 51% de los estudios originales comunicados en congresos las conclusiones fueron positivas, frente al 80% de los artículos de revistas [14].

El prestigio de la institución puede jugar un papel en el sesgo de publicación. Ciertos centros gozan de prestigio en ciertos campos y el evaluador puede conocer la procedencia de un estudio. Un ejemplo histórico de esto es el artículo de Morton Levin sobre la asociación entre el tabaco y el cáncer de pulmón, que fue retenido por el director del *JAMA* ante la desconfianza surgida por lo novedoso del procedimiento (uno de los primeros estudios de casos y controles de la historia), hasta que llegó a sus manos un estudio similar, pero firmado por un cirujano de prestigio mundial (Dr. Graham) y conocido por sus innovaciones. Publicó los dos estudios en el mismo número, pero primero el de Wynder y Graham [15]. En una época más reciente, se han analizado los manuscritos enviados al *Journal of Pediatrics* durante el año 1992 y sí se ha encontrado una influencia institucional clara en los artículos breves, pero no tanto en los artículos originales normales [16]. Tiene que recordarse aquí que la existencia de una diferencia depende del tamaño muestral. Si en vez de analizar los artículos remitidos durante un año se hubiera ampliado la muestra, los resultados quizá hubieran re-

flejado significativamente la tendencia encontrada.

El proceso editorial. La responsabilidad editorial es máxima en los casos en los que se traslucen opiniones preconcebidas sobre un tema o creencias no sustentadas por hechos. Por ejemplo, Koren et al. [17] estudiaron la asociación entre el consumo de cocaína durante el embarazo y los riesgos en el feto a lo largo de los diferentes resúmenes enviados a las reuniones de la Sociedad de Investigación Pediátrica norteamericana durante la década de los años ochenta. La propia sociedad publica tanto los resúmenes aceptados como los rechazados (éstos marcados con un asterisco) en su revista. Estos autores encontraron 58 resúmenes en los que se detallaba un efecto sobre el feto, de los que 29 fueron rechazados. Un total de 9 estudios no encontraron relación entre el consumo de cocaína y efectos adversos en el feto, de los que sólo uno fue aceptado (11%), frente a 28 de los 49 (57%) que sí hallaron un efecto adverso en el feto por el consumo de cocaína. Los estudios que no mostraron efectos adversos tenían mayor tamaño de muestra y verificaron el consumo de cocaína más frecuentemente. Por lo tanto, no se puede aducir que los resúmenes con resultados negativos sean de peor calidad que los positivos. El sesgo de aceptación es evidente, se aprecia una tendencia a creer que tiene que haber algún problema oculto en los estudios que no encuentran nada, porque la cocaína tiene que ser mala para el feto. Hoy ya se sabe que la cocaína a dosis moderadas no produce ningún efecto adverso sobre el feto, y son otras variables, asociadas al mundo de la droga, las responsables de esta asociación espuria.

El *idioma* que se lee. Con frecuencia los expertos leen las revistas extranjeras (sobre todo en inglés) antes que las de su país. La calidad superior de las investigaciones en inglés no es un argumento válido para ello. Es más, en el caso de los ensayos clínicos, una investigación reciente ha comprobado que las publicaciones en castellano, alemán, francés o italiano no son peores que las anglosajonas [18]. Se ha hecho recientemente

una valoración de las consecuencias de utilizar como criterio de inclusión la lengua inglesa. Egger et al [18] valoraron los resultados de los ensayos clínicos publicados en alemán que además dieron origen a una publicación en inglés (dos publicaciones distintas del mismo estudio). Observaron que era cuatro veces más frecuente que el resultado estadísticamente significativo apareciera en lengua inglesa que en alemán. La trascendencia de estos resultados puede ser muy importante: lo menos llamativo se reserva para lenguas menos extendidas.

2. Hay información consistente, pero no se aplica

Hay muchos ejemplos en los que esto se produce. Aquí se podría incluir el ejemplo con el que se iniciaba este artículo: es posible que por razones económicas una medida no se aplique, ya que a la salud hay que ponerle un precio y no todas las sociedades en todos los momentos pueden valorarla de la misma manera.

Un ejemplo dramático de consistencia y no aplicación es el caso del tabaco y su relación con varios tipos de cáncer y otras enfermedades. La información cumple todos los criterios de causalidad enunciados por Sir Austin Bradford Hill hace 36 años [20]. ¿Qué puede motivar que la población fume, incluyendo no pocos profesionales sanitarios? Uno de ellos es el que el modelo de atribución de causa que se utiliza se basa en la teoría de probabilidades: un fumador no tiene una probabilidad del 100% de desarrollar un cáncer; es más, es claramente inferior al 20%. La ruleta rusa juega a favor del fumador. Esto significa que han de intervenir otras variables que modifican el riesgo inducido por el tabaco (como la dieta rica en vitamina A). Otra de las variables que influyen es la latencia: hoy se obtiene el «placer» de fumar y a lo peor dentro de varias décadas se desarrolla el efecto. Está claro que bajo una filosofía conductista, el refuerzo de aplicar una medida es tanto más positivo cuando la recompensa o castigo se administran de manera inmediata y no al cabo de varios años. Si después de fumar

cada cigarrillo, un rayo del cielo lesionara al fumador, el tabaco no se habría propagado. En resumen, una práctica sanitaria no se aplica cuando el hábito «puede» producir una enfermedad y ésta sucede a largo plazo. No obstante, si la enfermedad no es letal y el hábito puede seguir produciéndola, entonces con mucha frecuencia éste se abandona (dieta incorrecta y cardiopatía isquémica).

No obstante, la consistencia perfecta no existe, por la misma teoría de la probabilidad. Siempre habrá algún estudio que no documente de forma tan evidente una asociación (también existen en el caso del tabaquismo). A esta información pueden recurrir profesionales con conflicto de intereses. Esto se ha demostrado, por ejemplo, en los perjuicios del tabaquismo pasivo, analizando las referencias científicas utilizadas por la industria tabaquera y los profesionales por ella pagados [14].

Es posible también que se aplique cierta forma de pensamiento mágico para no adoptar una decisión que parece lógica por estar sustentada en hechos probados. Es posible que se piense «esto no me va a pasar a mí», que puede ir mezclado o no con sentimientos de una naturaleza especial.

3. *Hay información consistente, pero hay efectos contrapuestos*

Éste es un terreno difícil siempre para opinar y para transmitir a la población recomendaciones. La existencia de efectos deletéreos por una parte y benéficos por otra abre las puertas a la heterogeneidad en la práctica clínica. Hay muchos ejemplos. El alcohol es un agente carcinógeno de diversos tumores, produce cirrosis a partir de cierta dosis, aumenta de manera lineal los accidentes sin umbral (lo ideal es el consumo cero), pero también tiene efectos benéficos. Hay estudios que sugieren que la mortalidad general es mayor en los abstemios que en los bebedores moderados, que parece deberse a un efecto cardioprotector. También se ha sugerido recientemente que el consumo moderado disminuye el riesgo de demencia en el anciano. Aparte de ellos existen beneficios difíciles de cuantificar sani-

tariamente (por ejemplo, en la gastronomía o en la economía general de un país), y que se han de tener en cuenta en la implantación de programas de reducción del consumo de alcohol, como es la cultura del vino y su relación con la gastronomía.

Otro ejemplo, menos ligado al estilo de vida de nuestra propia cultura, es llegar a una decisión universal sobre preparados como los anticonceptivos orales y la terapia hormonal sustitutiva (THS) [21]. Por ejemplo, la THS se ha asociado de manera muy consistente con un descenso de la morbilidad por cardiopatía isquémica [22] y otros procesos menos relevantes en cuanto a la expectativa de vida, mientras que aumenta ligeramente el riesgo de cáncer de mama [23] y de manera bastante pronunciada los procesos tromboembólicos [24]. ¿Cómo alcanzar la decisión correcta? No es fácil, habrá que aplicar modelos matemáticos que ponderen de manera correcta perjuicios y beneficios, bajo diferentes circunstancias que reflejen el perfil de riesgo de cada mujer.

4. *La información es inconsistente*

Hay información, pero no coincide en sus resultados. Aquí se pueden introducir elementos extraños a la propia ciencia para aplicar los resultados, que pueden llegar a alarmar a la población. En esta situación es cuando la heterogeneidad en la práctica se produce, ya que cada profesional puede utilizar la información según sus creencias. No obstante, ha surgido una metodología reciente que ha hecho de la investigación de la heterogeneidad una de sus razones de ser, intentando además buscar un denominador común de acción. Es el metaanálisis o revisión sistemática de la literatura científica existente sobre el mismo asunto [25]. En muchos casos se han alcanzado resultados relevantes, que han cambiado la práctica clínica haciéndola más uniforme: es el caso de los betabloqueantes, o el de los fibrinolíticos en el tratamiento inmediato del postinfarto.

La llamada «medicina basada en la evidencia» o MBE (término que no comparto, porque afea a los profesionales clásicos, ya

que antes no existía esta disciplina) se ha visto muy fomentada por el metaanálisis. Se ha producido con ella un intento de sistematizar todo y dar reglas simples para problemas complejos (que a menudo necesitan entender situaciones matemáticas francamente enrevesadas), para hacer accesible a todo el mundo el peliagudo camino de la metodología. Con el concurso de la MBE, una epidemiología clínica desprovista de sus aspectos más engorrosos, han proliferado las escalas de valoración de todo tipo de diseños (sobre todo de ensayos clínicos), la priorización de la calidad de la evidencia según el tipo de diseño empleado, un método más o menos rígido de aproximarse a lo que sucede la población, etc. Todo ello, entre otros objetivos, con la finalidad de aumentar la consistencia: hacer más reproducible la práctica clínica ante los mismos supuestos prácticos. No obstante, siempre hay que recordar que cada pregunta de investigación que se haga tiene su abordaje personal y hay que huir de generalizaciones y priorizaciones globales. Por ejemplo, el estudio de la asociación del cáncer de cérvix con los anticonceptivos orales tiene unas particularidades metodológicas que la hacen diferente del estudio de esa misma exposición con el cáncer de mama.

Un ejemplo de contradicción es la situación actual en la THS tras la publicación de los resultados del estudio HERS (Heart and Estrogen/progestin Replacement Study) [26]. Este ensayo clínico aleatorizado enmascarado, que según los estándares de la MBE se situaría en lo más alto de la calidad de la evidencia, ha sido vapuleado a la luz de las evidencias reiteradas de estudios de observación, mucho más sujetos a sesgos que los anteriores. Y ello a pesar de que varios estudios han comprobado que las mujeres que toman espontáneamente o se les receta THS tienen un perfil de salud claramente más favorable en casi todos los aspectos. Este problema se hereda en un estudio de observación en forma de sesgo de selección y todos los libros de metodología indican la dificultad de luchar contra este error, especialmente si no se conocen todos los determinantes que lo producen (como así

parece suceder en la THS). ¿Qué sucede? Unos argumentan los estudios de laboratorio en los que los estrógenos muestran modificación de perfiles lipídicos favorables y vasodilatación. ¿Han olvidado los fracasos reiterados de los ensayos de prevención primaria de los hipolipemiantes en la cardiopatía isquémica? Esta situación es parecida a la anterior. Otros esgrimen la vieja regla inductiva: un solo estudio, aunque esté bien hecho no vale, hace falta asegurarse. Con independencia de ello, este ejemplo es interesante, ya que no se puede dejar de pensar en los intereses crematísticos que hay en este asunto, y que tantas veces intervienen en la adopción de prácticas saludables.

5. No hay información

Siempre aquí hay una situación de riesgo. Influyen sobre todo las opiniones de expertos, pero ante la carencia de datos la población puede adoptar comportamientos erráticos, muy influibles en el momento presente por la interpretación personal de lo que se vierte en los medios de comunicación y en los rumores que circulan. Un ejemplo actual es el problema de la encefalopatía espongiiforme (la enfermedad de la «vaca loca»). Según la MBE, la opinión de los expertos sin datos ocupa el lugar más bajo en la validez de la información. El pensamiento que se aplica con frecuencia es analógico o juicio de una relación por similitud con otras. Es una vieja regla deductiva. Su invalidez por regla general está fuera de toda duda. Por ejemplo, ante la similitud de vías de transmisión del SIDA y de la hepatitis B, al inicio de la epidemia de SIDA se podría haber creído que su responsable era un virus de extraordinaria resistencia, como le sucede al virus de la hepatitis B. La realidad fue bien distinta, el VIH es un virus muy sensible (el frío y bajas concentraciones de alcohol lo inactivan).

Cuando no hay información, hay que reconocerlo y promover la existencia de estudios en los que sustentar las recomendaciones sobre la población. ◀

M. Delgado Rodríguez, Catedrático de Medicina Preventiva y Salud Pública.

Referencias bibliográficas

1. LILLENFELD, DE.; LILLENFELD, AM.: «Epidemiology: a retrospective study». *Am. J. Epidemiol.*, 1977; 106: 445-59.
2. SACKETT, DL.; HAYNES, RB.; TUGWELL, P.: *Clinical epidemiology: a basic science for clinical medicine*. 2.ª ed. Boston: Little, Brown & Co., 1991.
3. WILLIAMSON, J.; GERMAN, P.; WEISS, R.; SKINNER, E.; BOWES, E.: «Health science information management and the continuing education of physicians». *Ann. Intern. Med.*, 1989; 110:151-60.
4. DELGADO-RODRÍGUEZ, M.; SILLERO-ARENAS, M.: «Nuevas vacunas en pediatría susceptibles de ser incluidas en el calendario vacunal. Una perspectiva sanitaria». *Bol. Pediat.*, 1995; 36: 45-61.
5. DELGADO RODRÍGUEZ, M.; SILLERO ARENAS, M.: «Sesgos en el metaanálisis». *Med. Clin. (Barc.)* 1999; 112 (supl.1): 43-50.
6. DICKERSIN, K.: «The existence of publication bias and risk factors for its occurrence». *JAMA* 1990; 263: 1385-9.
7. DICKERSIN, K.; MIN Y-I.; MEINERT, CL.: «Factors influencing publication of research results: Follow-up of applications submitted to two institutional review boards». *JAMA* 1992; 267: 374-8.
8. EASTERBROOK, PJ.; BERLIN, JA.; GOPALAN, R.; MATTHEWS, DR.: «Publication bias in clinical research». *Lancet* 1991; 337: 867-72.
9. STEWART, LA.; PARMAR, MKB.: «Meta-analysis of the literature or of individual patient data: is there a difference?». *Lancet* 1993; 341: 418-22.
10. STERN, JM.; SIMES, RJ.: «Publication bias: evidence of delayed publication in a cohort study of clinical research papers». *BMJ* 1997; 315: 640-5.
11. IOONNIDIS, JPA.: «Effect of the statistical significance of results on the time to completion and publication of randomized efficacy trials». *JAMA* 1998; 279: 281-6.
12. LAU, J.; ANTMAN, EM.; JIMÉNEZ-SILVA, J.; KUPPELNICK, B.; MOSTELLER, E.; CHALMERS, TC.: «Cumulative meta-analysis of therapeutic trials for myocardial infarction». *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 248-54.
13. BECC, CB.; BERLIN, JA.: «Publication bias and dissemination of clinical research». *J. Natl. Cancer Inst.*, 1989; 81: 107-15.
14. BERO, LA.; GLANTZ, SA.; RENNIE, D.: «Publication bias and public health policy on environmental tobacco smoke». *JAMA* 1994; 272: 133-6.
15. ARMENIAN, HK.; LILLENFELD, DE.: «Overview and historical perspectives». *Epidemiol Rev* 1994; 16: 1-5.
16. GARFUNKEL, JM.; ULSHEN, MH.; HAMRICK, HJ.; LAWSON, EE.: «Effect of institutional prestige on reviewers' recommendations and editorial decisions». *JAMA*, 1994; 272: 137-8.
17. KOREN, G.; GRAHAM, K.; SHEAR, H.; EINARSON, T.: «Bias against the null hypothesis: the reproductive hazards of cocaine». *Lancet* 1989; ii: 1440-2.
18. MOHER, D.; FORTIN, P.; JABAD, RA.; JÜNI, P.; KLASSEN, T.; LE LORIER, J.; LIBERATI, A.; LINDE, K.; PENNA, A.: «Completeness of reporting of trials published in languages other than English: implications for conduct and reporting of systematic reviews». *Lancet*, 1996;347:363-6.
19. EGGER, M.; ZELLWEGER-ZÄHNER, SCHNEIDER, M.; JUNKER, C.; LENZELER, C.; ANTES, G.: «Language bias in randomised controlled trials published in English and German». *Lancet* 1997; 350:326-9.
20. HILL, AB.: «The environment and disease: association or causation?». *Proc. Royal Soc. Med.*, 1965; 58: 295-300.
21. KULLER, LH.; NESS, RB.: «Oral contraceptives and hormone replacement therapy». En: *RB Ness y LH Kuller Health and Disease among Women: Biological and Environmental Influences*. Nueva York: Oxford University Press, 1999: 375-400.
22. GRODSTEIN, F.; STAMPFER, MJ.: «The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement therapy in postmenopausal women». *Prog. Cardiovasc. Dis.*, 1995; 38: 199-210.
23. SILLERO-ARENAS, M.; DELGADO-RODRÍGUEZ, M.: «Menopausal hormone replacement therapy and breast cancer: a meta-analysis». *Obstet. Gynecol.* 1992; 79: 286-94.
24. GRADY, D.; SAWAYA, G.: «Postmenopausal hormone therapy increases risk of deep vein thrombosis and pulmonary embolism». *Am. J. Med.*, 1998; 105: 41-43.
25. DELGADO-RODRÍGUEZ, M.: «Glossary on meta-analysis». *J. Epidemiol. Commun. Health*, 2001 (en prensa).
26. HULLEY, S.; GRADY, D.; BUSH, T. ET AL FOR THE HERS RESEARCH GROUP.: «Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women». *JAMA*, 1998; 280: 605-613.