

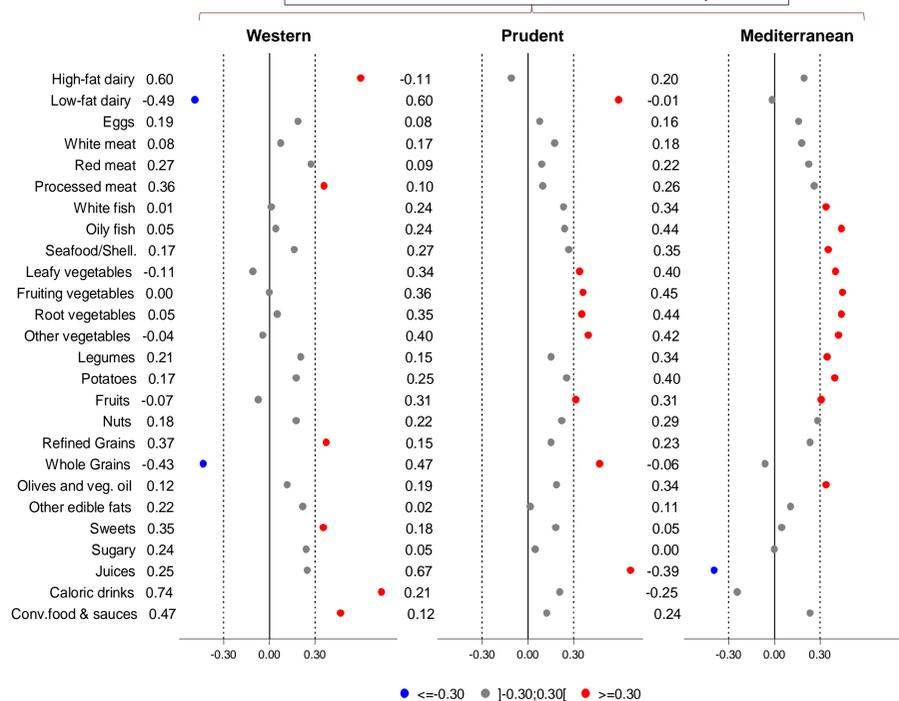
# PATRONES DE DIETA Y RIESGO DE CÁNCER DE MAMA, PRÓSTATA, ESTÓMAGO, COLON Y RECTO Y LEUCEMIA LINFOCÍTICA CRÓNICA

Adela Castelló, Beatriz Pérez-Gómez, Nuria Aragonés, Gemma Castaño, Vicente Martín, Javier Llorca, Víctor Moreno, Eva Ardanaz, José Juan Jiménez-Moleón, Adonina Tardón, Juan Alguacil, Dolores Salas-Trejo, Rafael Marcos-Gragera, M<sup>a</sup> Dolores Chirlaque, Silvia Sanjosé, Manolis Kogevinas, Pilar Amiano, Marina Pollán. *Centro Nacional de Epidemiología (ISCIII); CIBERESP; ISGlobal; Universidad de León; Universidad de Cantabria; Instituto Catalán de Oncología; Instituto Navarro de Salud Pública; Universidad de Granada; Universidad de Oviedo; Universidad de Huelva; Dirección de Salud Pública de Valencia; Plan de Coordinación Oncológica de Cataluña; Consejería de Salud de Murcia; Dpto de Salud Pública de Gipuzkoa.*

## ANTECEDENTES

- La asociación entre los patrones de dieta y el riesgo de cáncer aún no esta clara.
- En un estudio reciente<sup>1</sup> hemos identificado 3 patrones de dieta que caracterizan la dieta de las mujeres españolas:

37% de la variabilidad total de la dieta explicada



- Estos patrones son aplicables a otras poblaciones, incluso con distintas características<sup>2</sup>.

## OBJETIVO

Explorar la asociación entre tres patrones que caracterizan la dieta de la población española (Occidental, Prudente y Mediterráneo) con el riesgo de **cáncer de mama (CM)**, **adenocarcinoma gástrico (AG)**, **próstata (CP)**, **colorrectal (CCR)** y **leucemia linfática crónica (LLC)**.

## MÉTODOS

**Multi-Center Study - Spain**

**Criterios de inclusión**

**Criterios comunes**

- 20-85 años
- > 6 meses residencia en el área de estudio
- Capaces de contestar el cuestionario

**Casos Incidentes**

- Cáncer **mama** / **estómago-esófago/colorrectal** / **próstata** (LLC prevalentes)
- Histológicamente confirmado, y sin antecedentes de ese tumor

**Controles Poblacionales**

- Escogidos aleatoriamente (tarjeta sanitaria)
- Distribución por sexo, edad y área de los 4 tumores
- Sin previo diagnóstico de cáncer de las localizaciones de estudio

<http://www.mccspain.org>



### VARIABLE DEPENDIENTE:

- Caso vs control
- Análisis específicos por tumor
  - MAMA:** Subtipos: ER/PR+, HER2+, TN
  - GÁSTRICO:** Localización: Cardias, No Cardias; Histología: Intestinal, Difuso
  - COLORRECTAL:** Localización: Colon Proximal, Distal, Recto
  - PRÓSTATA:** Agresividad: Gleason =6, Gleason >6
  - LLC:** Estadio: Rai 0, Rai I-IV

### VARIABLES EXPLICATIVAS

Adherencia a patrones de dieta Occidental, Prudente y Mediterráneo (según cuartiles en controles)

### VARIABLES DE AJUSTE

- TODOS:** Edad, Nivel estudios, Consumo de calorías, H<sup>a</sup> familiar,
- MAMA:** Actividad física, Tabaquismo, Ingesta alcohol, Menopausia, Edad 1<sup>er</sup> hijo
  - GÁSTRICO:** Actividad física, Tabaquismo, Ingesta Alcohol
  - COLORRECTAL:** Actividad física, Tabaquismo, Ingesta Alcohol

### Análisis estadístico:

- Modelos mixtos de regresión logística binaria o multinomial **efecto aleatorio=área de residencia**
- Se exploraron interacciones entre adherencia a patrones y estatus menopáusico (**MAMA**), sexo (**GÁSTRICO**, **COLORRECTAL** y **LLC**) y edad (**GÁSTRICO**)

## RESULTADOS

- No se encontró ninguna asociación entre el nivel de adherencia al patrón **Prudente** y el riesgo de **CM**, **GA**, **CP**, **CCR** y **LLC**.

### CÁNCER DE MAMA<sup>3</sup>:

Cuartiles	OCCIDENTAL <sup>a</sup>		MEDITERRÁNEO <sup>b</sup> (postmenopáusicas)	
	Co/Ca	aOR(95%CI)	Co/Ca	aOR(95%CI)
Q1	356/186	1.00	243/170	1.00
Q2	363/247	1.25 (0.97;1.61)	248/168	0.91 (0.68;1.21)
Q3	378/299	1.40 (1.09;1.81)	257/168	0.89 (0.67;1.20)
Q4	372/331	1.53 (1.15;2.02)	270/151	0.72 (0.53;0.98)
<b>p-tendencia</b>		0.003		0.044

<sup>a</sup>similar por estado menopáusico y subtipo tumoral; <sup>b</sup>sólo significativo entre las mujeres postmenopáusicas (p-int=0.075)

### ADENOCARCINOMA GÁSTRICO<sup>4</sup>:

Cuartiles	OCCIDENTAL <sup>c</sup>		MEDITERRÁNEO <sup>c</sup>	
	Co/Ca	aOR(95%CI)	Co/Ca	aOR(95%CI)
Q1	675/39	1.00	697/60	1.00
Q2	721/61	1.63 (1.05;2.52)	713/73	0.98 (0.67;1.44)
Q3	720/82	2.23 (1.45;3.43)	711/70	0.76 (0.51;1.13)
Q4	705/89	2.09 (1.31;3.33)	700/68	0.53 (0.34;0.82)
<b>p-tendencia</b>		0.001		0.002

<sup>c</sup>similar por grupos de sexo, edad y subtipo tumoral.

### CÁNCER DE PRÓSTATA<sup>5</sup>:

Cuartiles	OCCIDENTAL		MEDITERRÁNEO <sup>d</sup> (Gleason>6)	
	Co/Ca	aOR(95%CI)	Co/Ca	aOR(95%CI)
Q1	301/162	1.00	301/118	1.00
Q2	314/182	1.11 (0.84;1.48)	312/105	0.87 (0.63;1.21)
Q3	307/187	1.19 (0.88;1.59)	314/76	0.66 (0.46;0.96)
Q4	307/202	1.15 (0.83;1.58)	302/89	0.68 (0.46;1.01)
<b>p-tendencia</b>		0.361		0.023

<sup>d</sup>sólo significativo para tumores de próstata agresivos (p-heterogeneidad:0.026)

### CÁNCER COLORRECTAL<sup>6</sup>:

Cuartiles	OCCIDENTAL <sup>e</sup>		MEDITERRÁNEO <sup>f</sup>	
	Co/Ca	aOR(95%CI)	Co/Ca	aOR(95%CI)
Q1	772/292	1.00	796/359	1.00
Q2	824/390	1.29 (1.06;1.57)	821/386	0.91 (0.75;1.10)
Q3	831/401	1.43 (1.17;1.75)	815/357	0.72 (0.59;0.87)
Q4	813/447	1.50 (1.20;1.87)	808/428	0.65 (0.53;0.80)
<b>p-tendencia</b>		<0.001		<0.001

<sup>e</sup>similar por grupos de sexo; <sup>f</sup>similar por grupos de sexo y localización tumoral

Cuartiles	OCCIDENTAL <sup>g</sup>					
	Colon proximal		Colon Distal		Recto	
	Casos	aOR(95%CI)	Casos	aOR(95%CI)	Co/Ca	aOR(95%CI)
Q1	108	1.00	84	1.00	98	1.00
Q2	111	1.00 (0.75;1.35)	141	1.70 (1.26;2.29)	137	1.30 (0.97;1.74)
Q3	110	1.07 (0.79;1.46)	128	1.67 (1.22;2.29)	159	1.60 (1.19;2.15)
Q4	128	1.19 (0.85;1.66)	150	2.02 (1.44;2.84)	166	1.46 (1.05;2.01)
<b>p-tendencia</b>		0.275		<0.001		0.013

<sup>g</sup>p-heterogeneidad 0.087

### LEUCEMIA LINFÁTICA CRÓNICA:

Cuartiles	OCCIDENTAL <sup>h</sup>		MEDITERRÁNEO <sup>i</sup> (Mujeres)	
	Co/Ca	aOR(95%CI)	Co/Ca	aOR <sup>a</sup> (95%CI)
Q1	402/77	1.00	177/41	1.00
Q2	401/90	1.19 (0.84;1.69)	181/43	0.91 (0.56;1.48)
Q3	401/88	1.19 (0.83;1.72)	162/44	0.97 (0.59;1.58)
Q4	401/114	1.63 (1.11;2.39)	149/24	0.56 (0.32;1.00)
<b>p-tendencia</b>		0.019		0.092

<sup>h</sup>similar por grupos de sexo y subtipo tumoral. <sup>i</sup>sólo significativo entre las mujeres (p-int:0.159)

## CONCLUSIÓN

El patrón **occidental**, con elevada ingesta de lácteos grasos, granos refinados, carnes procesadas, refrescos azucarados, zumos, dulces, comida preparada y salsas, se asocia a **exceso de riesgo** en los tumores de **mama**, **estómago**, **colon distal**, **recto** y **leucemia linfática crónica**.

Una **dieta más mediterránea** -con alto consumo de frutas enteras, verduras, legumbres, frutos secos, pescado y aceite de oliva- podría **prevenir** un elevado porcentaje de tumores de **mama en postmenopáusicas**, **estómago**, **próstata agresivos**, **colon y recto** y **leucemia linfática crónica en mujeres**.

## BIBLIOGRAFÍA

- Castelló A. et al. *Spanish Mediterranean diet and other dietary patterns and breast cancer risk: case-control EpiGEICAM study.* Br J Cancer. 2014 Sep 23;111(7):1454-62.
- Castelló A. et al. *Evaluating the applicability of data-driven dietary patterns to independent samples with focus on measurement tools for pattern similarity.* J Acad Nutr Diet. 2016 Jun 28. pii: S2212-2672(16)30263-5.
- Castelló A. et al. *Adherence to the Western, Prudent and Mediterranean dietary patterns and breast cancer risk: MCC-Spain study.* Maturitas. 2017 Sep;103:8-15
- Castelló A. et al. *High Adherence to the Western and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma.* Gastric Cancer. 2017 Nov 14.
- Castelló A. et al. *Mediterranean dietary pattern is associated to low risk of aggressive prostate cancer: MCC-Spain study.* J Urol. Feb 2018, 199:430-437.
- Castelló A. et al. *Low adherence to the Western and high adherence to the Mediterranean dietary patterns could prevent colorectal cancer.* Eur J Nutr. 2018 Mar 26. doi: 10.1007/s00394-018-1674-5. [Epub ahead of print]

# Exposición a Bisfenol-A en la cohorte EPIC-España y su asociación con enfermedad coronaria isquémica

Elena Salamanca-Fernández<sup>1,2,3</sup>, Miguel Rodríguez-Barranco<sup>1,2,3</sup>, Fernando Vela<sup>3</sup>, Luz M<sup>a</sup> Iribarne-Durán<sup>3,4</sup>, Conchi Moreno-Iribas<sup>5</sup>, M<sup>a</sup> Dolores Chirlaque<sup>2,6</sup>, Amaia Irizar<sup>7</sup>, Nicolás Olea<sup>2,3,8</sup>, M<sup>a</sup> José Sánchez<sup>1,2,3</sup>

1. Escuela Andaluza de Salud Pública, Granada. [mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es](mailto:mariajose.sanchez.easp@juntadeandalucia.es)

2. CIBER Epidemiología y Salud Pública

3. Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.Granada)

4. Departamento de Radiología y Medicina Física, Universidad de Granada

5. Registro de Cáncer de Navarra, ISPLN, IdiSNa

6. Servicio de Epidemiología, Consejería de Salud. IMIB-Arrixaca. Universidad de Murcia. Murcia

7. Instituto de investigación sanitaria Biodonostia

8. Departamento de Radiología y Medicina Física. Universidad de Granada



## Antecedentes y Objetivo

El **Bisfenol A (BFA)** es un disruptor endocrino cuya exposición podría estar relacionada con un incremento del riesgo de enfermedades cardiovasculares. Entre ellas, la **enfermedad coronaria isquémica (ECI)** es la 1<sup>a</sup> causa de muerte a nivel mundial.

**EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition)** es un estudio multicéntrico de cohortes prospectivo. El reclutamiento de los participantes se realizó en España entre 1992 y 1996. A los sujetos se les extrajo una muestra de sangre y se les realizó un cuestionario de historia de dieta, otros estilos de vida y medidas antropométricas.

**Objetivo:** analizar la asociación de la exposición a BFA con el riesgo de ECI.

## Métodos

Estudio caso-cohorte en 4 centros EPIC-España (Gipuzkoa, Granada, Murcia y Navarra). Se identificaron los casos incidentes de ECI (códigos: 410-414, según CIE-9) hasta el 31/12/2008. Se seleccionó una subcohorte de 1000 sujetos por centro sin enfermedades crónicas previas, estratificando por sexo y edad.

Los niveles de BPA se cuantificaron en suero extraído en el reclutamiento, mediante UHPLC-MS/MS.

Se compararon las medias geométricas y se evaluó la asociación con un modelo de regresión logística con efectos aleatorios (centro) ajustado por sexo y edad. Los valores menores del límite de detección (LD) se tomaron como referencia y el resto se clasificaron según los terciles de los controles.

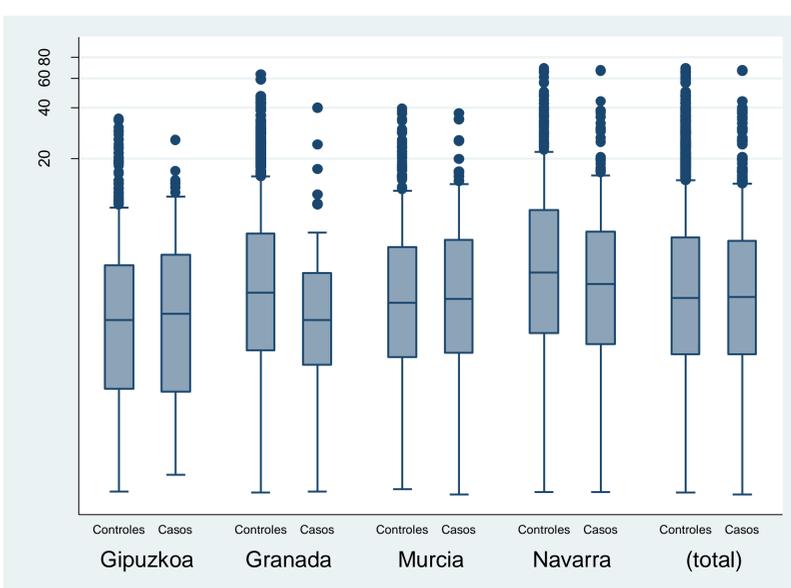
## Resultados

Se incluyeron 1.107 casos incidentes de ECI y 3.675 controles. La edad media de la subcohorte fue 53 años (54 en los casos) y el 70% de los casos eran hombres. La media geométrica de los niveles de BPA fue superior en los casos (1,25 ng/ml; IC95% 1,12-1,40) que en los controles (1,20 ng/ml; IC95% 1,13-1,27), aunque no significativamente. Respecto a los valores por debajo del LD, en el primer tercil de exposición hubo un 18% más riesgo ( $p=0,13$ ) y en el segundo tercil un 34% más riesgo ( $p=0,01$ ) de padecer ECI. Ese efecto disminuyó en el tercer tercil hasta el 7% ( $p=0,56$ ).

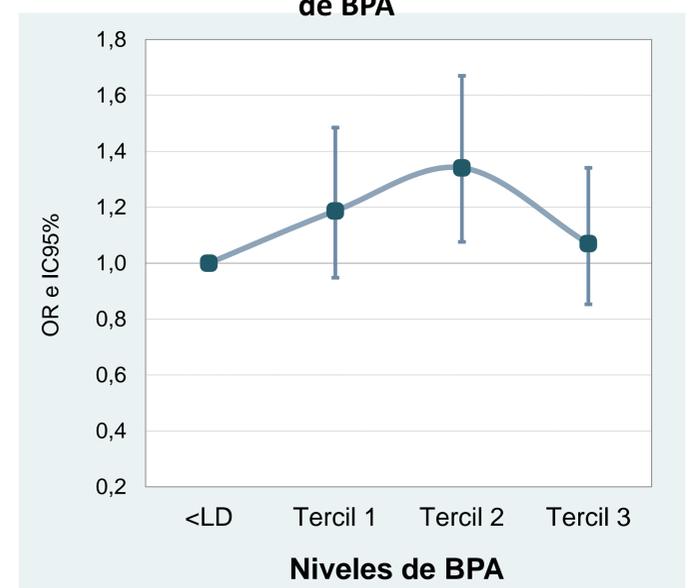
Distribución de la muestra [n (%)]

	Casos	Controles	p-valor
<b>Total</b>	<b>1.107</b> <b>(100)</b>	<b>3.675</b> <b>(100)</b>	
Hombres	779 (70,4)	1.770 (48,2)	<0,001
Mujeres	328 (29,6)	1.905 (51,8)	
<45	142 (12,8)	689 (19,0)	<0,001
45-49	196 (17,7)	595 (16,2)	
50-54	207 (18,7)	782 (21,3)	
55-59	250 (22,6)	717 (19,5)	
60 y más	312 (28,2)	883 (24,0)	

Niveles de BPA (ng/ml) en casos y controles según centro



OR e IC95% de asociación con ECI según terciles de BPA



## Conclusiones

Estos resultados sugieren una relación no lineal entre la exposición a BFA y ECI, aunque es necesario considerar otros factores para confirmar esta asociación.

### Referencias:

- Rezg R, El-Fazaa S, Gharbi N, Mornagui B. Bisphenol A and human chronic diseases: Current evidences, possible mechanisms, and future perspectives. *Environ Int.* 2014;64:83–90.
- Ye X, Zhou X, Hennings R, Kramer J, Calafat AM. Potential external contamination with bisphenol A and other ubiquitous organic environmental chemicals during biomonitoring analysis: An elusive laboratory challenge. *Environ Health Perspect.* 2013;121:283–6.
- Riboli E, Hunt KJK, Slimani N, Ferrari P, Norat T, Fahey M, et al. European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): study populations and data collection. *Public Health Nutr.* 2003;5:1113–24.

# Ocupación, exposiciones laborales y densidad mamográfica en mujeres españolas: estudio DDM-Ocup

V Lope, J García-Pérez, B Pérez-Gómez, C Santamariña, P Moreo, C Pedraz-Pingarrón, C Sánchez-Contador, D Salas-Trejo, C Vidal, N Asuncion, M González-Sánchez, RA Cortés Barragán, MA Alba, MC González-Galarzo, R van der Haar, M Pollán

Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer, CNE-ISCIII, Madrid; CIBERESP; Programas de cribado de cáncer de mama de Galicia, Aragón, Castilla León, Islas Baleares, C. Valenciana, Cataluña y Navarra; Centre d'Investigació en Salut Laboral, Universitat Pompeu Fabra, Barcelona; Departamento I+D+i, MC Mutual, Barcelona

## Antecedentes/Objetivos

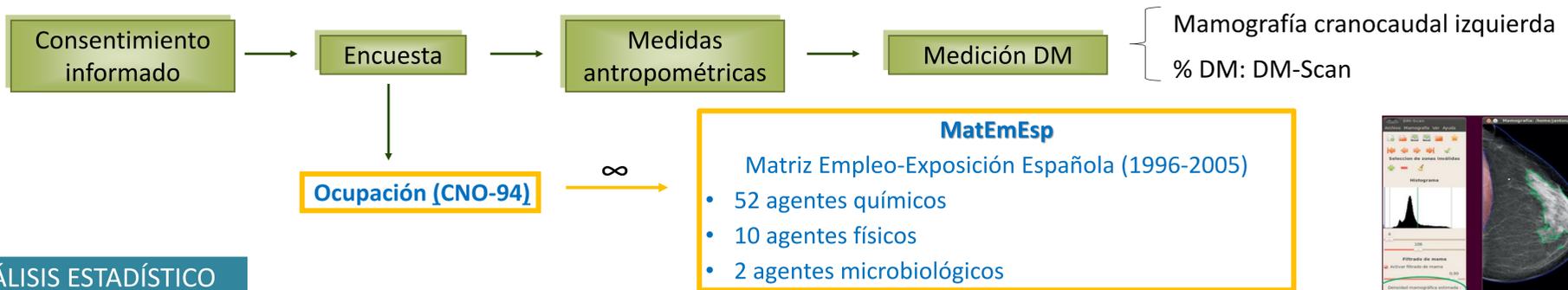
- Densidad mamográfica (DM): factor de riesgo asociado fuertemente con el cáncer de mama.
- Determinadas ocupaciones y sustancias utilizadas en el medio laboral han sido clasificadas como carcinógenas para el cáncer de mama.
- Hasta la fecha no existen estudios que exploren su asociación con la DM.

### OBJETIVOS

- Identificar las **ocupaciones** asociadas con una mayor DM en trabajadoras españolas.
- Investigar la influencia de la **exposición** ocupacional a **agentes** químicos, físicos y microbiológicos sobre la DM.

## Métodos

1476 mujeres trabajadoras (45-65 años) que asisten a los programas de cribado de cáncer de mama en 7 ciudades españolas.



### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

- Análisis multivariante: **modelos mixtos de regresión log-lineal**:
  - Variables de ajuste**: edad, nivel educativo, índice de masa corporal, estado menopáusico, número de hijos, tabaco, alcohol, tipo de mamografía, antecedentes familiares de cáncer de mama y uso de terapia hormonal sustitutiva.
  - Términos de efectos aleatorios**: Centro de cribado y radióloga.

## Resultados

### CARÁCTERÍSTICAS DE LAS PARTICIPANTES

<b>Edad media (min-máx):</b> 54 (45-65)	<b>THS:</b> 91% no usuarias	<b>Media de % DM: 19,0 (18,1-19,9)</b>
<b>IMC:</b> 66% con sobrepeso u obesidad	<b>Tabaco:</b> 53% nunca fumaron	
<b>Nivel estudios:</b> 26% con estudios de 1er grado 16% con estudios universitarios	<b>Alcohol:</b> 35% nunca bebieron	
<b>Nº hijos:</b> 12% nulíparas 23% ≥ 3 hijos	<b>Duración media ocupación:</b> 17 años	
<b>Estatus menopáusico:</b> 69% postmenopáusicas	<b>Exposiciones laborales:</b> 35% no expuestas a agentes químicos 38% no expuestas a agentes físicos 18 trabajadoras expuestas a agentes microbiológicos	

### OCUPACIONES

Agentes <sup>a</sup>	Exp. vs. no exp.		Tiempo de exposición				P
	N	e <sup>β</sup> IC 95%	Mediana (años)	Tendencia por 5 años	e <sup>β</sup> IC 95%		
Profesoras de enseñanza secundaria	17	1,41 (0,98 - 2,03)	28	1,08 (1,01 - 1,15)	0,035		
Enfermeras	38	1,23 (0,96 - 1,59)	27,5	1,04 (0,99 - 1,08)	0,133		

<sup>a</sup> Ocupaciones con e<sup>β</sup>>1.20

### EXPOSICIONES LABORALES

Agentes <sup>a</sup>	Ajustado solamente por los factores de confusión				Adicionalmente ajustado por el resto de agentes presentes en la tabla										
	Exp. vs. no exp.			P	Altamente exp. vs. no exp. <sup>b</sup>			Exp. vs. no exp. <sup>c</sup>				Tiempo de exposición			
	N	e <sup>β</sup>	IC 95%		N	e <sup>β</sup>	IC 95%	N	e <sup>βd</sup>	IC 95%	P	P25 <sup>e</sup>	P75 <sup>e</sup>	e <sup>βd</sup>	IC 95%
Hidrocarburos alifáticos/alicíclicos	11	1,47 (0,94 - 2,30)	0,090	5	1,82 (0,94 - 3,53)	0,075	11	1,48 (0,95 - 2,30)	0,087	3	30	1,11 (1,00 - 1,23)	0,047		
Percloroetileno	16	1,51 (1,04 - 2,19)	0,030	13	1,58 (1,05 - 2,39)	0,030	16	1,52 (1,05 - 2,20)	0,027	7,3	24	1,12 (1,02 - 1,23)	0,021		
Cromo	18	0,78 (0,55 - 1,11)	0,172	6	0,56 (0,31 - 1,03)	0,060									
Niquel	13	0,68 (0,45 - 1,02)	0,064	4	0,48 (0,23 - 1,01)	0,055									
Radiación ionizante	54	1,23 (0,99 - 1,52)	0,058	14	1,22 (0,82 - 1,81)	0,337	54	1,23 (0,99 - 1,52)	0,061	17	31	1,03 (0,99 - 1,08)	0,119		
Esporas de hongos	18	1,44 (1,01 - 2,04)	0,041	4	1,92 (0,92 - 4,02)	0,084	18	1,45 (1,02 - 2,05)	0,037	4	25	1,12 (1,03 - 1,22)	0,008		

<sup>a</sup> Agentes con P<0,10; <sup>b</sup> Trabajadoras expuestas a una intensidad ≥ P(75) de la distribución; <sup>c</sup> Agentes con e<sup>β</sup>>1,20 y P<0,10; <sup>d</sup> Adicionalmente ajustado por el tiempo expuesto al resto de agentes mostrados en la tabla; <sup>e</sup> Percentil 25 y 75 del tiempo de exposición en años

## Conclusiones

- Las **profesoras de educación secundaria** y **enfermeras** fueron las trabajadoras con **mayor DM**.
- Las exposiciones a **percloroetileno**, a **radiación ionizante**, a **esporas de hongos** o a **hidrocarburos alifáticos / alicíclicos** en entornos laborales podrían estar asociadas con una **mayor DM**.
- Este es el primer estudio que explora la asociación entre la DM, la ocupación y las exposiciones laborales.

# Exposiciones ambientales y tumores infantiles

Rebeca Ramis, Diana Gomez-Barroso, Ibon Tamayo, Gonzalo Lopez-Abente, Elena Pardo Romaguera, Javier García-Perez

Centro Nacional de Epidemiología, ISCIII, Madrid  
CIBERESP Epidemiología y Salud

Department of Statistics, Faculty of Arts and Sciences, Harvard University, EEUU  
Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP), Universidad de Valencia, Valencia

## Introducción

En España se diagnostican al año más de 1100 casos de cáncer en niños/as de entre 0 y 14 años. El cáncer es la primera causa de mortalidad infantil por enfermedad. En general, sus causas son muy poco conocidas y las conclusiones de estudios en adultos no se pueden extrapolar directamente al cáncer infantil por la diferencia entre los distintos tipos histológicos incidentes entre niños y adultos; los procesos de metabolización de las toxinas, siendo los niños más susceptibles a sus efectos nocivos; y la mayor supervivencia presentada en el cáncer infantil.

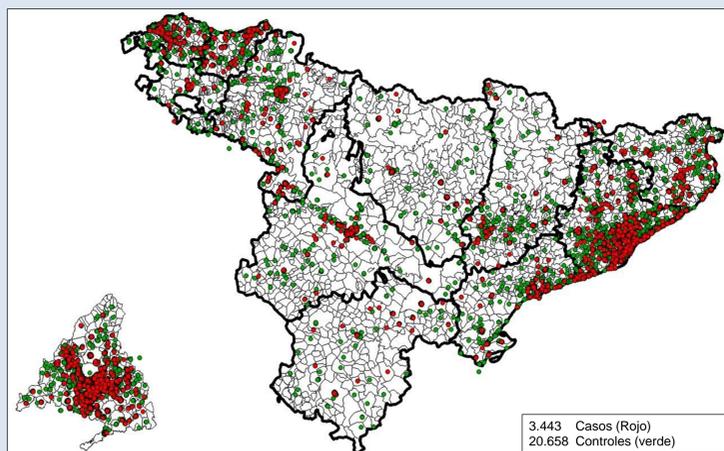
Este trabajo es una colaboración del CIBERESP con el Registro Español de Tumores Infantiles (RETI-SEHOP) para el estudio de factores ambientales asociados al cáncer infantil.

## Objetivos

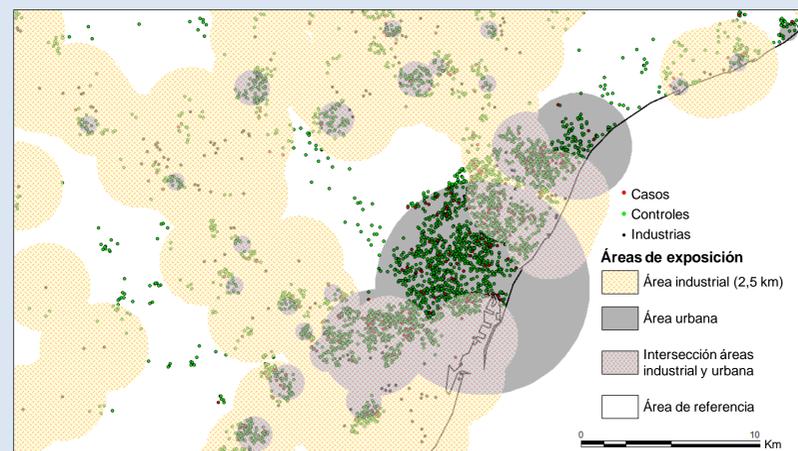
Estudiar y cuantificar el efecto de la exposición a los factores ambientales como: contaminación industrial y contaminación urbana.

## Metodología

- Estudio de casos y controles.
- Los casos son casos incidentes de cáncer infantil (0-14 años de edad) registrados en el RETI-SEHOP. Se estudian las 10 causas más importantes.
- Los controles están seleccionados entre las entradas de nacidos vivos del registro de natalidad del INE.
- El periodo de estudio comprende los años del 1996 al 2015.
- La región de estudio incluye las CCAA de Aragón, Cataluña, Madrid, Navarra y País Vasco.
- Las exposiciones se estiman a partir de las coordenadas geográficas del domicilio de los niños por las que se definen las distintas áreas de exposición.
- Se utilizan modelos de regresión logística para estimar el riesgo (OR) asociado a las exposiciones ambientales.



Distribución geográfica de los casos y controles



Ejemplo de áreas de exposición ambiental

## Resultados

GRUPO DIAGNÓSTICO	OR asociado a área. (Intervalo de Confianza)		
	INDUSTRIAL	URBANA	AMBAS
Leucemia	1.31 (1.04, 1.65)	1.28 (1.00, 1.62)	1.00 (0.79, 1.26)
Linfoma de Hodgkin	1.47 (0.63, 3.43)	1.32 (0.51, 3.42)	1.58 (0.53, 4.71)
Linfoma no Hodgkin	0.72 (0.48, 1.07)	0.62 (0.39, 0.99)	0.76 (0.43, 1.36)
Tumores del sistema nervioso central	0.96 (0.73, 1.26)	0.90 (0.65, 1.24)	1.20 (0.82, 1.77)
Neuroblastoma	1.27 (0.85, 1.90)	1.22 (0.76, 1.96)	1.99 (1.17, 3.37)
Retinoblastoma	1.38 (0.73, 2.59)	1.19 (0.73, 2.59)	0.69 (0.26, 1.84)
Tumores renales	2.02 (1.16, 3.52)	1.37 (0.69, 2.73)	3.14 (1.50, 6.58)
Tumores hepáticos	0.65 (0.25, 1.68)	0.33 (0.10, 1.16)	0.60 (0.13, 2.71)
Tumores óseos	2.19 (1.10, 4.39)	4.08 (1.72, 9.64)	3.89 (1.55, 9.76)
Sarcomas de tejidos blandos	0.62 (0.39, 0.99)	0.62 (0.35, 1.11)	1.02 (0.52, 1.96)
Tumores de células germinales	1.15 (0.59, 2.26)	1.23 (0.56, 2.71)	1.62 (0.61, 4.32)

## Conclusiones

Los resultados sugieren que vivir en la proximidad de áreas industriales y vivir en áreas urbanas podría ser un factor de riesgo para algunos tumores infantiles.

# ASOCIACIONES ENTRE MICROBIOTA NASOFARÍNGEA Y CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, EPIDEMIOLÓGICAS Y MICROBIOLÓGICAS EN LACTANTES CON SOSPECHA CLÍNICA DE TOSFERINA: ESTUDIO DE CASOS Y CONTROLES

Timoneda N<sup>1,2</sup>, Brotons P<sup>1,2</sup>, Valero-Rello A<sup>1</sup>, Henares D<sup>1</sup>, Dominguez A<sup>2,3</sup>, Launes C<sup>1,2</sup>, Godoy P<sup>2,4,5</sup>, Muñoz-Almagro C<sup>1,2,6</sup>

<sup>1</sup> Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Hospital Sant Joan de Déu, Spain; <sup>2</sup> Network of Epidemiology and Public Health, CIBERESP, Spain; <sup>3</sup> Departament de Medicina, Universitat de Barcelona; <sup>4</sup> Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Alertas de Salut Pública (ASPCAT), Spain; <sup>5</sup> Institut de recerca Biomèdica de Lleida, Lleida, Spain; <sup>6</sup> School of Medicine, Universitat Internacional de Catalunya, Spain.

## INTRODUCCIÓN

La tosferina es una enfermedad respiratoria aguda que afecta con especial gravedad a los niños menores de un año. Poco se sabe de las asociaciones de la microbiota nasofaríngea con las manifestaciones clínicas y evolución del lactante con sintomatología de tosferina.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño y periodo de estudio:** prospectivo de casos y controles. Enero-diciembre 2016.

**Casos:** todos los niños ≤12 meses con tosferina confirmada por PCR en aspirado nasofaríngeo, atendidos en el Hospital Sant Joan de Déu (Barcelona)

**Controles:** por cada caso hasta tres pacientes consecutivos ≤12 meses con sospecha clínica de tosferina y PCR negativa.

## OBJETIVO

Investigar posibles asociaciones entre la composición de la microbiota nasofaríngea y las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas en lactantes con sospecha de tosferina

**Métodos:** secuenciación de la región V3-V4 del gen 16SrDNA con NGS. Análisis de 18 virus respiratorios mediante PCR multiplex\*. Identificación taxonómica con Kraken y QIIME, análisis de coordenadas principales y clusterización con el método PAM en Rcran.

\* FluA, FluB, FluA-H1, FluA-H1pdm09, FluA-H3, RSV A, RSV B, PIV1-4, CoV (NL63, 229E, OC43), AdV, hEV, hMPV, hBoV, hRV.

## RESULTADOS

Se identificaron 20 casos pudiéndose reclutar 19 (95%) y 56 controles. No se encontraron diferencias en la mayoría de variables clínicas, epidemiológicas o microbiológicas entre casos y controles (Tabla 1).

Se identificaron 3 tipos de microbiota (A, B y C) sin diferencias en los índices de diversidad y riqueza. En la microbiota A y B predominaron los géneros *Moraxella* y *Streptococcus* mientras que en la microbiota C *Moraxella* y *Bordetella*.

Los casos se asociaron a microbiota C (OR: 6,8, 95%IC 1,7-24,1,  $p=0,017$ ) y la infección por rinovirus a la microbiota B (OR: 6,4, 95%IC 1,2-33,5,  $p=0,032$ ). La microbiota A se asoció a una menor duración de lactancia materna (8,2 semanas, DS 3,6,  $p=0,049$ ).

Tabla 1. Características epidemiológicas, clínicas y microbiológicas

Variable	Casos (n=19)	Controles (n=56)	p-valor	Microbiota A (n=16)	Microbiota B (n=47)	Microbiota C (n=12)	p-valor
<b>Variables epidemiológicas</b>							
Casos	-	-	-	4 (25,0)	8 (17,0)	7 (58,3)	<b>0,017</b>
Edad, meses (DS)	5,0 (3,6)	4,1(2,9)	0,248	3,1 (2,7)	4,7 (3,3)	4,3 (2,7)	0,192
Sexo, hombre	8 (42,1)	28 (50,0)	0,552	7 (43,8)	25 (53,2)	7 (58,3)	0,720
Tipo de parto, cesárea	7 (36,8)	12 (21,4)	0,226	2 (12,5)	14 (29,8)	3 (25,0)	0,445
Semanas lactancia (DS) (casos=15; controles=46)	17,9 (13,4)	14,0 (10,6)	0,259	8,2 (3,6)	16,6 (11,5)	17,8 (15,4)	<b>0,049</b>
Madre vacunada contra tosferina	11 (57,9)	49 (87,5)	<b>0,016</b>	12 (75,0)	37 (78,7)	11 (91,7)	0,544
<b>Variables Clínicas y microbiológicas</b>							
Enfermedad de base	3 (15,8)	4 (7,1)	0,360	3 (18,8)	2 (4,3)	2 (16,7)	0,102
Días con síntomas hasta toma muestra (DS)	10 (5,7)	7 (6,2)	<b>0,036</b>	7,7 (6,8)	7,1 (5,9)	9,5 (7,1)	0,509
Apnea	6 (31,6)	10 (17,9)	0,214	5 (31,3)	7 (14,9)	4 (33,3)	0,185
Cianosis	6 (31,6)	6 (10,7)	0,064	3 (18,8)	6 (12,8)	3 (25,0)	0,488
Fiebre	1 (5,3)	15 (26,8)	0,056	3 (18,8)	10 (21,3)	3 (25,0)	0,925
Complicaciones	5 (26,3)	8 (14,3)	0,294	4 (25,0)	7 (14,9)	2 (16,7)	0,624
Hospitalización	5 (26,3)	14 (25,0)	1,000	7 (43,8)	8 (17,0)	4 (33,3)	0,074
Días hospitalización (DS) (casos=5; controles=14)	16 (13,4)	8 (7,1)	0,114	14,1 (11,7)	8,1 (6,8)	7,8 (9,5)	0,411
UCI	3 (15,8)	4 (7,1)	0,360	3 (18,8)	3 (6,4)	1 (8,3)	0,318
Toma de ATB 30 días previos muestra	4 (21,1)	8 (14,3)	0,486	2 (12,5)	7 (14,9)	3 (25,0)	0,660
Detección virus respiratorios (casos=15; controles=55)	10 (66,7)	46 (83,6)	0,161	11 (68,8)	39 (88,6)	6 (60,0)	0,055
Rinovirus (casos=15; controles=55)	5 (33,3)	30 (54,6)	0,145	6 (37,5)	27 (61,4)	2 (20,0)	<b>0,032</b>

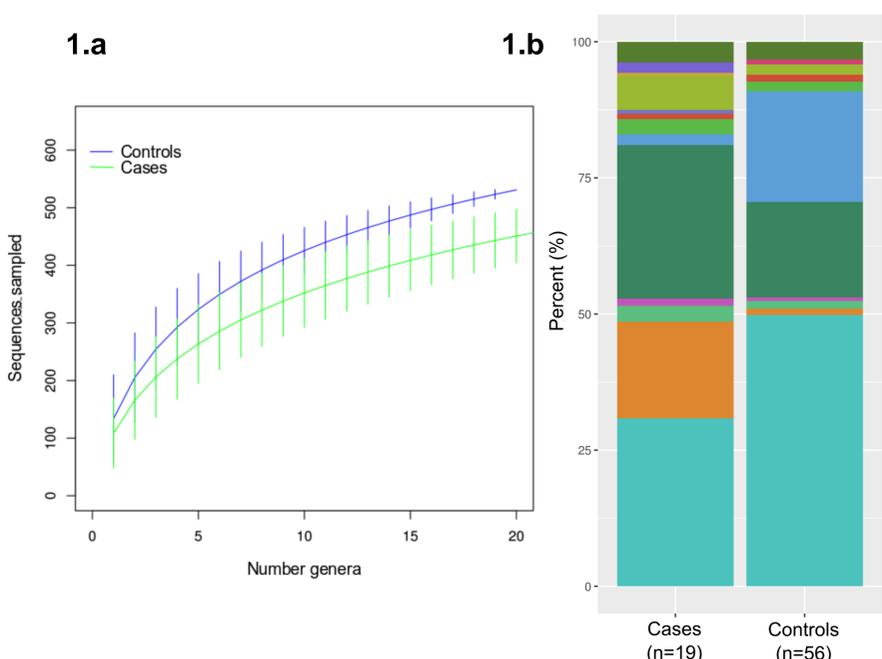


Figura 1. Curvas de rarefacción y barplot acumulativo de la composición de la microbiota de casos y controles. a: número de géneros detectados vs. número de secuencias analizadas. b: proporción de los diferentes géneros detectados.

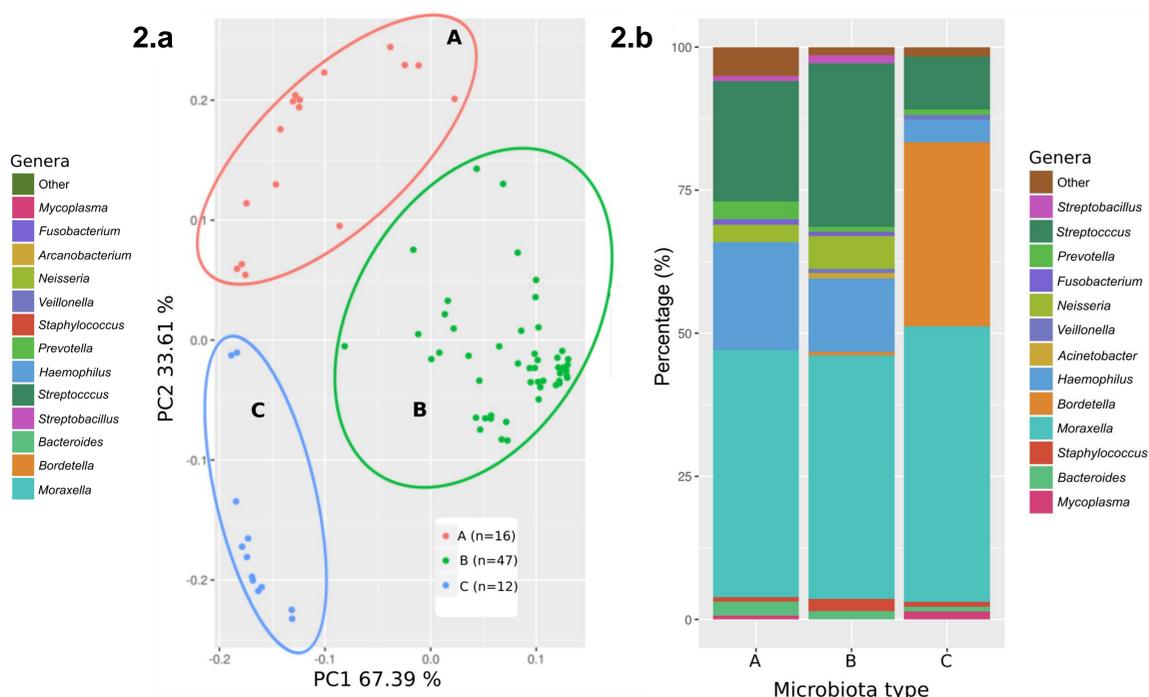


Figura 2. Análisis de coordenadas principales (PCoA) y barplot acumulativo de composición de la microbiota. a: PCoA de todas las muestras según la composición bacteriana. b: proporción de los diferentes géneros detectados por cada microbiota.

## CONCLUSIÓN

Se caracterizaron 3 perfiles de microbiota nasofaríngea en lactantes con sospecha o confirmación de tosferina. *Moraxella* fue el género predominante en todos los grupos.

# Impacto del programa de vacunación antigripal en España, 2015-2018

C Mazagatos (1), C Delgado-Sanz (2, 1), A Gherasim (2, 1), J Oliva (2, 1), A Larrauri (2, 1) y el Sistema de Vigilancia de Gripe en España (SVGE).

(1) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); (2) Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III (ISCIII).

## ANTECEDENTES Y OBJETIVO

Los mayores de 64 años presentan la mayor carga de enfermedad grave y mortalidad por gripe y constituyen el principal grupo de riesgo recomendado para la vacunación antigripal en España. El objetivo de este trabajo es cuantificar el impacto del programa de vacunación antigripal en mayores de 64 años en España, en términos de eventos asociados a gripe evitados por la vacunación.

## RESULTADOS

Fig. 1. Tasas semanales de casos leves y número de detecciones virales ; tasa semanal de hospitalización y número de CGHCG por nivel de gravedad clínica. España, temporadas 2015-16 a 2017-18

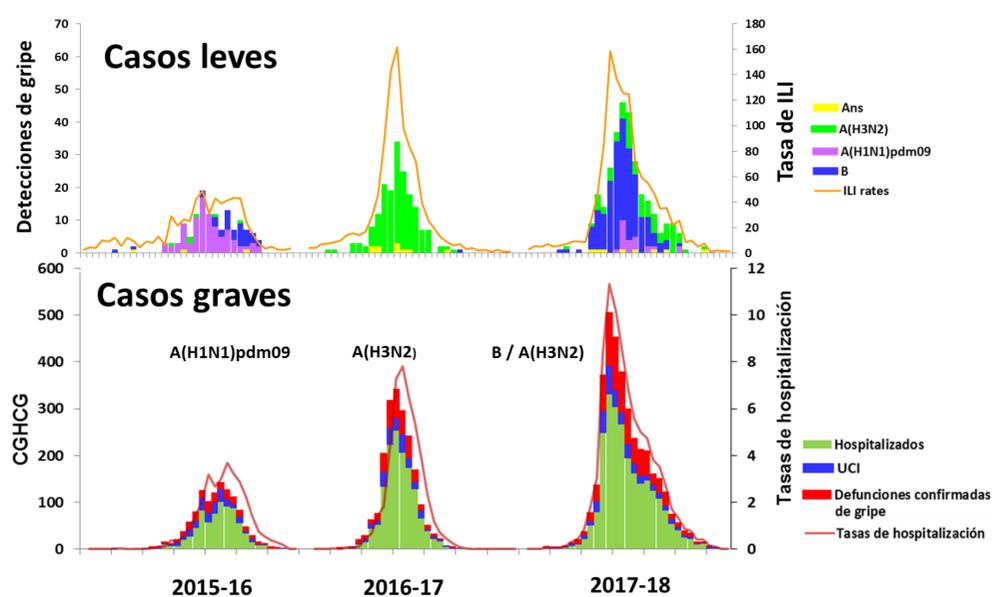


Fig. 2. Defunciones semanales observadas atribuibles a gripe y defunciones esperadas en mayores de 64 años, España (modelo FluMOMO)

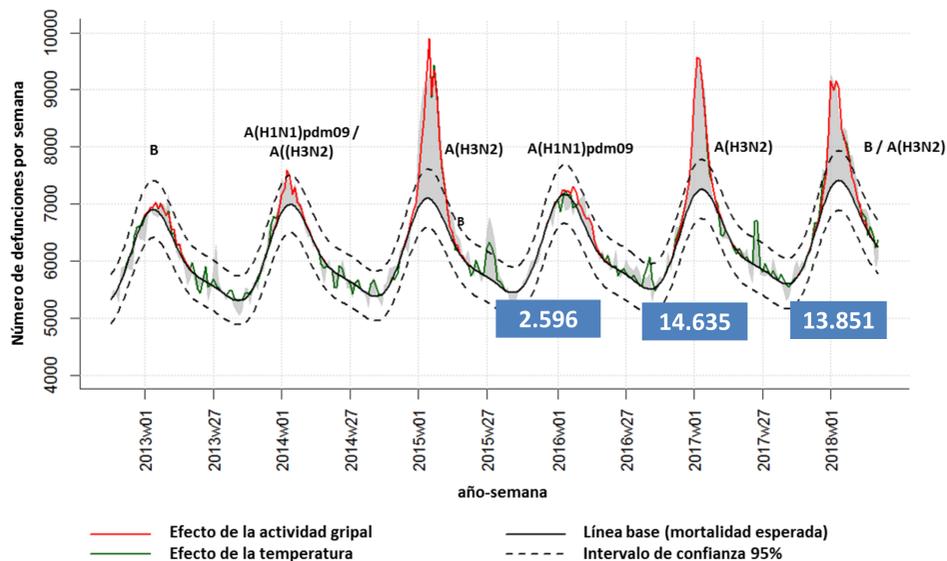


Tabla 2. Efectividad de la vacuna antigripal y coberturas de vacunación antigripal en mayores de 64 años (España)

Temporada	Cobertura de vacunación (%)	EV frente a casos leves <sup>1</sup>	EV frente a hospitalización <sup>2</sup>	EV frente a mortalidad <sup>4</sup>
2015-16	56.1	28 (3; 52)	57 (22; 76)	36 (8; 56)
2016-17	55.6	11 (-10; 32)	36 (12; 53)	36 (8; 56)
2017-18	51.4	23 (5; 42)	32 (20; 43) <sup>3</sup>	36 (8; 56)

<sup>1</sup> Estimación de I-MOVE+ Europa: EV agrupada por tipo/subtipo de virus, frente a casos confirmados en atención primaria, pesada por el porcentaje de circulación en España por temporada.

<sup>2</sup> Componente español de I-MOVE+: EV frente a hospitalizaciones con infección respiratoria aguda grave confirmada de gripe (todos los virus).

<sup>3</sup> Estimación de I-MOVE+ Europa: EV agrupada por tipo/subtipo de virus frente a hospitalizaciones con infección respiratoria aguda grave confirmada de gripe, pesada por el porcentaje de circulación en España por temporada)

<sup>4</sup> EV de M. Darvishian et al. 2014

## METODOLOGÍA

Se estimaron los siguientes eventos asociados a gripe: casos confirmados de gripe leve en atención primaria (Sistema centinela de Vigilancia de Gripe en España), hospitalizaciones con gripe confirmada, casos graves hospitalizados confirmados de gripe (CGHCG), ingresos en UCI (Sistema de Vigilancia de CGHCG) y defunciones atribuibles a gripe (modelo FluMOMO, a partir de defunciones por todas las causas), durante las temporadas 2015/16, 2016/17 y 2017/18. Como indicadores de impacto, se calcularon el número de eventos evitados, el número de dosis de vacuna necesarias para evitar un evento y la fracción prevenible por vacunación.

Fig. 3. Número de eventos confirmados de gripe observados en las temporadas 2015-2016, 2016-2017 y 2017-2018.

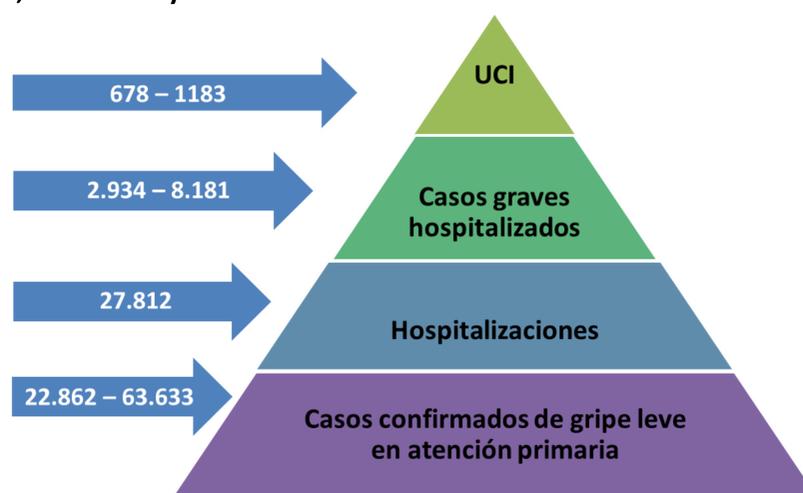


Tabla 1. Número de eventos evitados (NEE), número necesario de dosis (NVN) y fracción prevenible (FP) por la vacuna antigripal en mayores de 64 años. España, temporadas 2015-16, 2016-17 y 2017-18

Eventos gripe	NEE N (mín-máx)	NVN N (mín-máx)	FP %
Caso leves confirmados	2795 - 8586	516 - 1207	8,9 - 15,7
Hospitalizaciones *	5463	831	16,4
Hospitalizaciones graves	1135 - 1610	2820 - 4248	16,4 - 32,1
Defunciones atribuibles a gripe	651 - 3671	1308 - 7314	18,5 - 20,1

\*Sólo temporada 2017-18

## CONCLUSIONES

Cada año la vacuna evita en mayores de 64 años hasta

8.586 casos leves

5.463 hospitalizaciones

1.610 hospitalizaciones graves

(Vigilancia de casos de gripe CONFIRMADOS)

+ 3.671 defunciones atribuibles a gripe  
(Vigilancia poblacional de excesos de mortalidad)

- La evaluación anual del impacto de la vacuna antigripal está sujeta a la optimización de las estimaciones de la carga de enfermedad de la gripe y del número de eventos de gripe evitados.
- Esta información será crucial para aumentar la adherencia a la vacuna antigripal y para guiar las políticas de prevención y control de la gripe.

# Reorganización de los servicios de Salud Pública en una gran ciudad europea para evitar la introducción del Virus Zika

Joan-Pau Millet<sup>1,2\*</sup>, Tomàs Montalvo<sup>2,3</sup>, Ruben Bueno<sup>4</sup>, Arancha Romero-Tamarit<sup>1,2</sup>, Albert Prats-Urbe<sup>1,5</sup>, Lidia Fernández<sup>3</sup>, Esteve Camprubí<sup>1</sup>, Lucía del Baño<sup>1</sup>, Victor Peracho<sup>3</sup>, Jordi Figuerola<sup>2,6</sup>, Joan A. Caylà<sup>1,2</sup> y grupo de trabajo sobre Zika de Barcelona.

1. Servei d'Epidemiologia, Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). 2. CIBER de Epidemiología y Salud Pública, CIBERESP, Spain. 3. Servei de Vigilància i Control de Plagues Urbanes, ASPB. 4. Departamento de Investigación y Desarrollo (I+D), Laboratorios Lokímica. Valencia, Spain. 5. Unitat Docent de Medicina Preventiva i Salut Pública PS Mar-UPF-ASPB. 6. Estación Biológica de Doñana. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC), Sevilla, Spain.

\*Contacto: Joan-Pau Millet. Email: [jmillet@aspb.cat](mailto:jmillet@aspb.cat); @JoanPauMillet

## • Introducción

El 1 de febrero de 2016, la OMS declaró la infección por el virus del Zika (ZV) una emergencia de salud pública mundial. La gran cantidad de viajeros que visitan las áreas endémicas y la presencia de *Aedes albopictus* podrían aumentar el riesgo de transmisión en nuestro territorio.

## • Objetivo

Describir las características socio-demográficas, epidemiológicas y clínicas de los casos detectados y describir la proporción de embarazadas y recién nacidos con complicaciones. Calcular el número de días en periodo virémico que los casos estuvieron en Barcelona y describir las actividades de vigilancia epidemiológica y de vigilancia y control vectorial.

## • Métodos

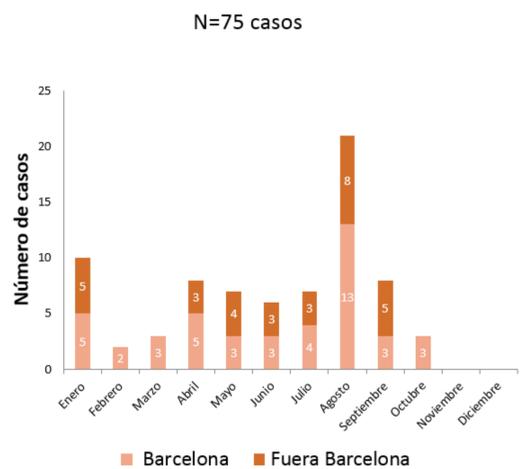
<b>DISEÑO:</b> Estudio observacional transversal de base poblacional <b>POBLACIÓN:</b> Casos de VZ confirmados en Barcelona desde el 1 enero al 31 diciembre 2016	<b>DEFINICIÓN DE CASO:</b> Criterio clínico, epidemiológico y de laboratorio <b>P. INCUBACIÓN:</b> 2-14 días desde la infección <b>P. VIRÉMICO:</b> 0-9 días desde inicio de los síntomas	<b>SERVICIO DE EPIDEMIOLOGÍA</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Comunicación del caso por parte de los centros sanitarios</li> <li>Encuesta epidemiológica específica</li> <li>Determinación periodo virémico</li> <li>Envío de muestras a centros de referencia</li> <li>Recomendaciones de prevención y protección</li> <li>Contacto con SVIPLA</li> </ul>	<b>SERVICIO DE VIGILANCIA Y CONTROL DE PLAGAS URBANAS</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Contacto con los casos</li> <li>Inspección entomológica alrededor de la vivienda y lugares más frecuentados</li> <li>Eliminación de puntos de cría</li> <li>Captura de adultos y envío a centros de referencia</li> <li>Información sobre medidas de prevención y control en los alrededores de la vivienda (trípticos)</li> <li>Recomendaciones de prevención y protección</li> </ul>
--	--	--	---



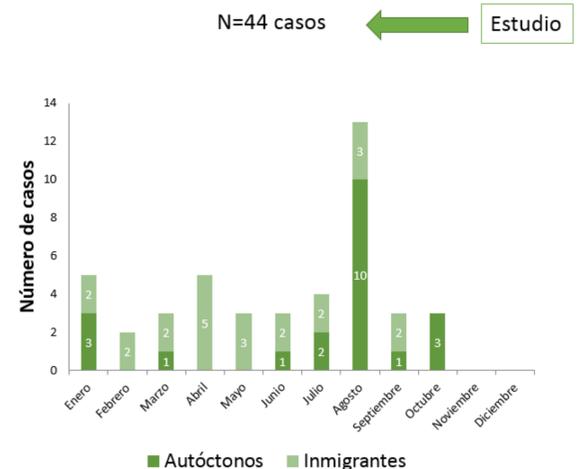
## • Resultados

- 118 casos notificados ASPB: 75 confirmados (76,5%)
- 44 confirmados en la ciudad de Barcelona. 2,74 casos /100.000 habitantes**
- 35 años (RIQ: 23-47)
- 57% mujeres
- 48% nacidos en España
- Sintomatología: Exantema (86%), Fiebre (61%), Artralgias (59%)
- Países más visitados: República Dominicana (18%), Nicaragua (18%), Colombia (11%)
- 100% recomendaciones de prevención
- 100% casos importados
- De las 25 mujeres → 5 embarazadas (20%)
- 34 inspecciones vía pública vs 19 en domicilios (43,2%)
- 122 intervenciones en lugares públicos vs 12 residencias de casos
- No se ha detectado circulación del virus en el vector

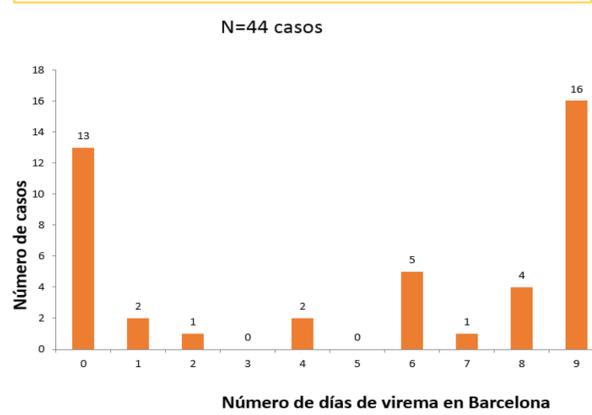
Distribución de los casos confirmados de VZ en Barcelona según lugar de residencia (Barcelona 2016)



Distribución de los casos de VZ en Barcelona según lugar de origen (Barcelona 2016)



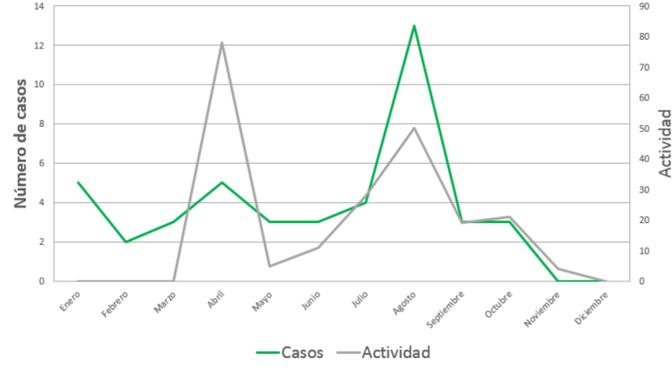
Distribución del número de días de viremia de los casos de VZ en Barcelona (Barcelona 2016)



Días de riesgo en Barcelona	Autóctonos		Inmigrantes		Total		p-valor
	n	%	n	%	n	%	
0 días	10	48%	3	13%	13	30%	0,034 <sup>b</sup>
1 a 7 días	5	24%	6	26%	11	25%	
de 8 a 9 días	6	29%	14	61%	20	45%	

252 días de riesgo en Barcelona en un año

Distribución mensual de los casos de VZ y de la actividad de Aedes albopictus (Barcelona 2016)



## • Conclusiones

- La vigilancia epidemiológica y las actividades de control vectorial son esenciales para reducir el riesgo de transmisión local de arbovirosis importadas.
- Existe un importante solapamiento entre la llegada de casos virémicos y la actividad del vector con lo que aumenta el riesgo de transmisión en Barcelona.
- Una buena coordinación entre epidemiólogos, entomólogos y clínicos es esencial para minimizar el riesgo de transmisión local en una ciudad turística con una intensa relación con muchos países con circulación endémica de arbovirosis.

## • Recomendaciones

- Establecer medidas de control, vigilancia y prevención.
- Países con recursos disponibles deben establecer sistemas organizados para evitar expansión global en caso de presentar casos importados.
- Publicación guías para dar una respuesta global.
- Es esencial una buena estrategia de comunicación, coordinación y organización de todos los actores implicados.
- Recomendaciones de prevención individual pre y post viaje y en el hogar, sobre todo durante los picos de actividad vectorial.

Epidemiólogos   Clínicos  
Entomólogos   Microbiólogos

## VIRUS EPSTEIN-BARR Y *PLASMODIUM FALCIPARUM* EN LINFOMA DE BURKITT ENDÉMICO : UN ENFOQUE SEROLÓGICO

Casabonne D<sup>1,2\*</sup>, Aguilar R<sup>3\*</sup>, O'Callaghan-Gordo C<sup>1,4,5</sup>, Vidal M<sup>3</sup>, Campo JJ<sup>3</sup>, Mutalima N<sup>6,7</sup>, Angov E<sup>8</sup>, Dutta S<sup>8</sup>, Gaur D<sup>9,10</sup>, Chitnis CE<sup>9</sup>, Chauhan V<sup>9</sup>, Michel A<sup>11</sup>, de Sanjosé S<sup>1,2</sup>, Waterboer T<sup>11</sup>, Kogevinas M<sup>1,4,5,12</sup>, Newton R<sup>13,14\*\*</sup>, Dobaño C<sup>3\*\*</sup>.

<sup>1</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red: Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Spain <sup>2</sup> Unit of Infections and Cancer, Cancer Epidemiology Research Programme, IDIBELL, Institut Català d'Oncologia, L'Hospitalet de Llobregat, Spain. <sup>3</sup> ISGlobal, Barcelona Centre for International Health Research (CRESIB), Hospital Clínic, Universitat de Barcelona, Barcelona, Spain. <sup>4</sup> ISGlobal, Center for Research in Environmental Epidemiology (CREAL), Barcelona, Spain. <sup>5</sup> Universitat Pompeu Fabra (UPF), Barcelona, Spain. <sup>6</sup> Department of Orthopaedic Surgery, Monash Health, Melbourne, VIC, Australia. <sup>7</sup> Department of Surgery, School of Clinical Sciences, Monash University, Melbourne, VIC, Australia. <sup>8</sup> WRAIR, Silver Spring, MD, United States. <sup>9</sup> ICGBE, Delhi, India. <sup>10</sup> School of Biotechnology, Jawaharlal Nehru University, New Delhi, India. <sup>11</sup> German Cancer Research Center (DKFZ), Heidelberg, Germany. <sup>12</sup> IMIM (Hospital del Mar Medical Research Institute), Barcelona, Spain. <sup>13</sup> Epidemiology and Cancer Statistics Group, University of York, York, United Kingdom. <sup>14</sup> MRC/UVRI Uganda Research Unit on AIDS, Entebbe, Uganda. \*, \*\*: joint authorship

### ANTECEDENTES

El virus Epstein-Barr (VEB) se encuentra en casi todos los casos de linfoma de Burkitt endémico (eBL) y es un agente necesario en el desarrollo del tumor, además que la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer clasificó la infección por *P. falciparum* como probable carcinógeno (grupo 2A) en relación con la patogenia de eBL. Los estudios serológicos previos en eBL solo examinaron las respuestas de IgG a ambas infecciones y contra pocos antígenos. En este estudio, se evalúa IgG e IgM, como marcadores de infección actual/primoinfección, contra un panel multiplex con 4 antígenos del VEB y 15 de *P. falciparum*.

### MÉTODOS

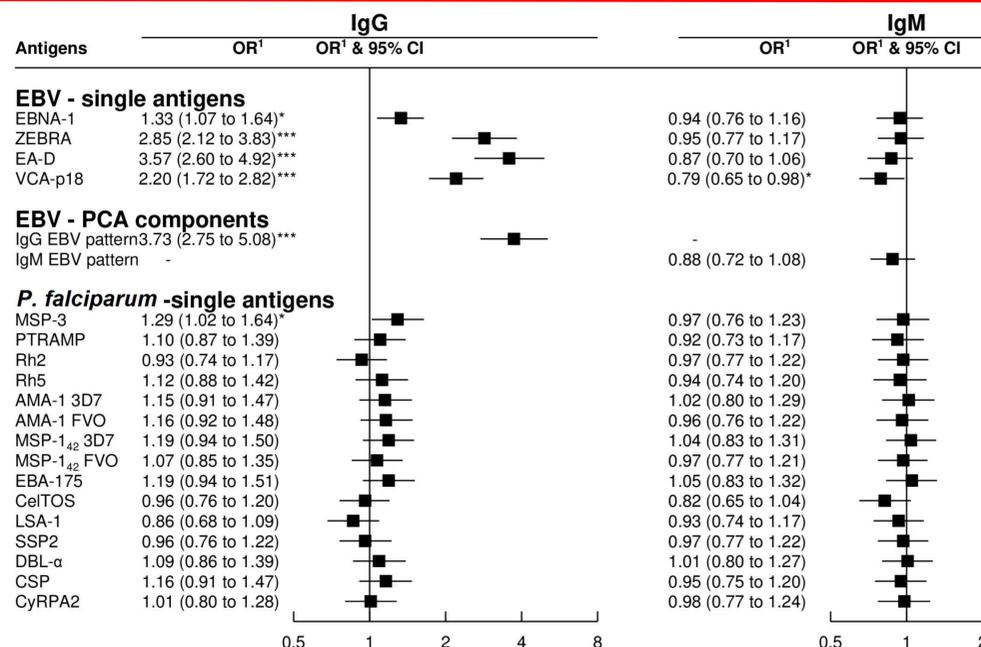
Se analizaron 442 muestras anónimas de suero de niños VIH-seronegativos (271 casos de eBL y 171 controles) entre 1,4 y 15 años, recogidas en un estudio sobre malignidad infantil y virus transmitido por la sangre en Malawi (2005-2006) (Table 1) mediante *quantitative suspension array technology* contra un panel multiplex recientemente desarrollado que combina 4 antígenos VEB y 15 antígenos *P. falciparum* (lista en la Figure 1) seleccionados por su inmunogenicidad, papel en la patogénesis de la malaria y presencia en diferentes etapas del parásito. Se utilizaron análisis de componentes principales (PCA), modelos logísticos multivariantes y regresiones elastic-net.

	Controls N (%) N= 171	Cases N (%) N= 271	P-het
<b>Age (years)</b>			
≥1.41<3.75	57 (33%)	16 (6%)	
≥3.75<7.64	57 (34%)	124 (46%)	
≥7.64	57 (33%)	131 (48%)	< 0.0001
mean age (SD)	6.3 (3.7)	7.8 (2.9)	< 0.0001
Range	1.5 to 14.9	1.4 to 14.6	
<b>Sex</b>			
Female	75 (44%)	110 (41%)	
Male	99 (56%)	161 (59%)	0.5
<b>Body mass index, (kg/m<sup>2</sup>)</b>			
1 <sup>st</sup> tertile (< 14.18)	54 (34%)	129 (51%)	
2 <sup>nd</sup> tertile (≥14.18≤15.97)	53 (33%)	87 (34%)	
3 <sup>rd</sup> tertile (≥15.97)	53 (33%)	37 (15%)	< 0.0001
<b>Country of residence</b>			
Malawi	162 (95%)	254 (94%)	
Mozambique	9 (5%)	16 (6%)	0.77
<b>Region</b>			
Central	17 (10%)	9 (4%)	
Northern	4 (2%)	1 (0%)	
Southern	142 (87%)	244 (96%)	0.003
<b>Guardian at interview</b>			
Mother	135 (79%)	204 (76%)	
Others	36 (21%)	66 (24%)	0.41

Table 1. Características de eBL y controles

### RESULTADOS

- Los niveles elevados de VEB IgG (especialmente contra los antígenos líticos ZEBRA, EA-D y VCA-p18) se asociaron fuertemente con eBL (Figura 1)
- Se observaron respuestas de IgG más altas a la proteína de superficie de merozoito 3 (MSP3) en niños con eBL en comparación con los controles (OR=1,29; 95% intervalo de confianza (IC)= 1,02 to 1,64) (Figura 1)
- Se observó un efecto aditivo del "patrón del VEB IgG" y seropositividad IgG a MSP-3 [OR (95% IC) para "patrón de VEB IgG" elevado y seropositividad IgG a MSP-3 comparado con baja/seronegatividad = 10,6 (5,1 a 22,2)]. Sin embargo, esta interacción fue marginalmente significativa (P = 0,05) (Figura 2)
- A partir de modelos de regresión elastic-net, el perfil serológico de eBL se caracterizó además por niveles más bajos de IgM contra el antígeno de la etapa preeritrocítica de *P. falciparum* CelTOS y el antígeno lítico de VEB VCA-p18 en comparación con los controles (Figura 3)



Results of the odds ratios (OR) were plotted with black squares indicating the point estimates and horizontal lines representing 95% CI for logistic regression models. 1: OR of Burkitt lymphoma for 1 standard deviation increase on log-transformed and standardized data for single antigens and standardized data for PCA components. Models examining the association with EBV antibodies are adjusted for age (3 groups) and sex, whereas those examining *P. falciparum* are adjusted for age (3 groups), sex and IgG EBV pattern. \*: P< 0.05, \*\*\*: P< 0.0001

Figura 1. Odds ratios (OR) y IC 95% para eBL en relación con los niveles de IgG e IgM contra antígenos individuales de VEB y *P. falciparum* y contra los componentes del PCA del VEB

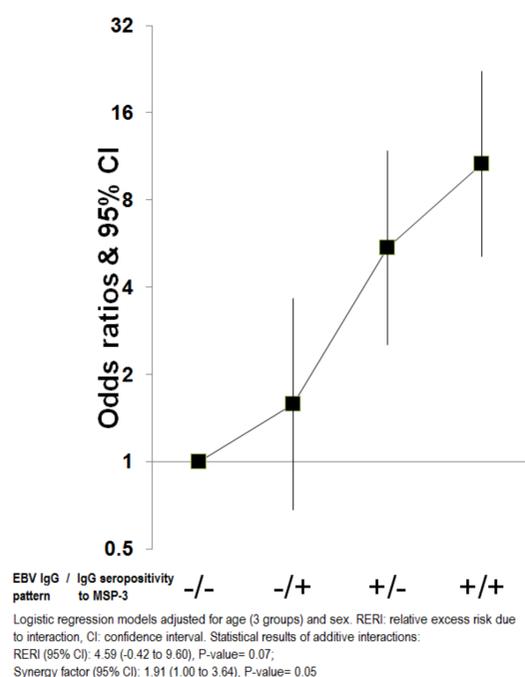
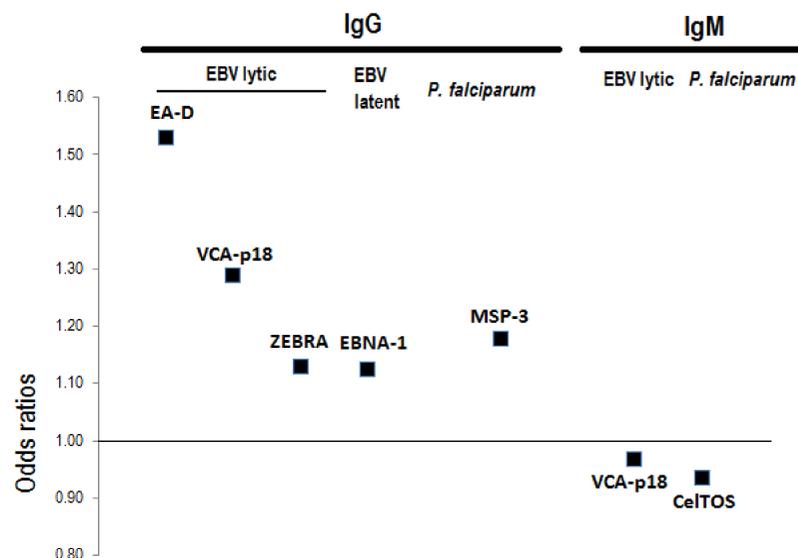


Figura 2. Efecto aditivo para eBL entre el "patrón del VEB IgG" y el antígeno IgG contra MSP3



Antigens were selected in the final model if they were included more than 70% of the time in the 500 bootstrapped samples (from the strongest to the weakest: EA-D IgG: 100%, VCA-p18 IgG: 100%, MSP-3 IgG: 94%, ZEBRA IgG: 88%, CelTOS IgM: 77%, VCA-p18 IgM: 76% and EBNA-1 IgG: 70%). Odds ratios are calculated using elastic-net regression models again on selected antigens and provide insight into direction of effect, and the relative magnitude. Age and sex were included in the models

Figura 3. Odds ratios (OR) para eBL en relación con anticuerpos seleccionados utilizando regresiones elastic-net

### CONCLUSIONES

Este estudio exploratorio confirmó la fuerte asociación del VEB en el desarrollo de eBL e identificó patrones diferenciales de IgG e IgM frente a antígenos eritrocíticos y preeritrocíticos de *P. falciparum* que sugieren una exposición más persistente/crónica a la malaria y una respuesta inmune IgM más débil en niños con eBL en comparación con controles. Los estudios futuros deben continuar explorando cómo la infección por malaria y la respuesta inmune a *P. falciparum* interactúan con la infección por VEB en el desarrollo de eBL.

# Caracterización de la infección por el VHC y el VIH mediante estrategias alternativas de cribado en centros de reducción de daños de la drogadicción en Cataluña

Verónica Saludes<sup>1,2</sup>, Adrián Antuori<sup>1</sup>, Cinta Folch<sup>2,3</sup>, Núria Ibáñez<sup>4</sup>, Vincent Montoya<sup>5</sup>, Richard Harrigan<sup>5</sup>, Joan Colom<sup>4</sup>, María Alma Bracho<sup>2,6</sup>, Julia Hillung<sup>6</sup>, Fernando González-Candelas<sup>2,6</sup>, Jordi Casabona<sup>2,3</sup> y Elisa Martró<sup>1,2\*</sup>

HepCdetect II Study Group: L.Gasulla<sup>4</sup>, X. Majó<sup>4</sup>, N. González<sup>7</sup>, S. Cebrián<sup>8</sup>, J. Minguell<sup>9</sup>, A. Remírez<sup>10</sup>, L. Fernández<sup>2,3</sup>, R. Muñoz<sup>3</sup>, J. Hernández<sup>1</sup>, A. Velilla<sup>1</sup>, L. Matas<sup>1,2</sup>

- Servicio de Microbiología del Laboratori Clínic Metropolitana Nord, Hospital Germans Trias i Pujol y Instituto de Investigación IGTP, Badalona, España.
- Centro de Investigación Biomédica en Red. Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España.
- Centro para el estudio epidemiológico de las ITS y el SIDA en Cataluña (CEEISCAT), Agencia de Salud Pública de Cataluña (ASPCAT), Badalona, España.
- Programa de Substancias de Abuso, ASPCAT, Barcelona, España.
- BC Centre for Excellence in HIV, Vancouver BC, Canadá.
- Unidad Mixta Infección y Salud Pública FISABIO-CSISP/Universidad de Valencia-I2SysBio, Valencia, España.
- El Local, Fundació IPSS, Sant Adrià del Besòs (Barcelona), España.
- AIDE ONG, Terrassa (Barcelona), España.
- Fundació AMBIT Prevenció, Gavà i El Prat de Llobregat (Barcelona), España.
- AEC GRIS Fundació Privada, L'Hospitalet de Llobregat (Barcelona), España.

\*emartro@igtp.cat; Tel: 93 4978894



## INTRODUCCIÓN Y OBJETIVO

El diagnóstico precoz del VHC y el VIH en usuarios de drogas intravenosas (UDI) es un reto, dado su limitado acceso al sistema sanitario. De acuerdo con la OMS, se debería alcanzar una tasa de diagnóstico del 90% en 2030 para eliminar la infección por el VHC como amenaza de salud pública. Por lo tanto, se necesitan estrategias simplificadas para mejorar el diagnóstico de estas infecciones en UDI.

**Objetivos.** Utilizar estrategias alternativas de cribado en UDI que acuden a centros de reducción de daños (CRD) para:

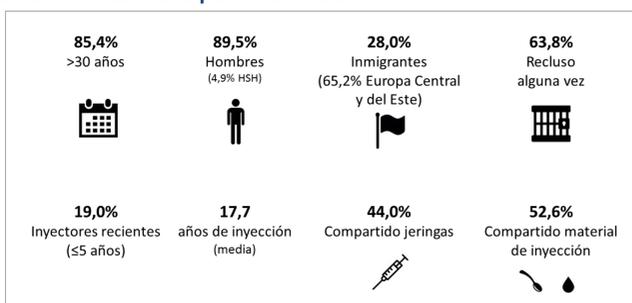
- Estimar la prevalencia de hepatitis C y VIH
- Caracterizar epidemiológicamente los virus circulantes

## MÉTODOS

- Diseño del estudio:** El estudio HepCdetect II es un estudio transversal en inyectores activos (N=410) en cuatro CRD de Barcelona provincia.
- Recogida de datos epidemiológicos:** Se recogieron datos socio-demográficos y bio-conductuales relacionados con estas infecciones mediante un cuestionario anónimo.
- Recogida de datos biológicos:**
  - Pruebas rápidas:** se realizó una prueba rápida de anticuerpos frente al VHC (Lumiquick) y otra de antígeno/anticuerpos frente al VIH (HIV Combo test, Alere) en sangre capilar obtenida por punción dactilar en los CRD.
  - Prueba del RNA-VHC en muestras de sangre seca (DBS):** las muestras de DBS fueron obtenidas por punción dactilar y enviadas semanalmente al Servicio de Microbiología del Hospital Germans Trias i Pujol (Badalona) a temperatura ambiente, donde se detectó el RNA-VHC mediante un ensayo *in-house*<sup>1</sup> (96,1% sensibilidad y 100% especificidad en la validación de campo, n=292).
  - Estudio de epidemiología molecular:** se amplificó parte de la región NS5B del VHC y se caracterizó la variabilidad intra-hospedador por secuenciación masiva<sup>2</sup> en el Hospital Germans Trias i Pujol. Las secuencias obtenidas fueron sometidas a análisis filogenéticos para su genotipado y la detección de *clusters* de transmisión. Para el VIH, se emplearon muestras de plasma, recogidas en el centro que aportó mayor número de participantes ("El Local", cercano a una de las zonas más importantes de tráfico y consumo de drogas en España); se amplificó la región de la proteasa/retrotranscriptasa y se secuenció por Sanger en la Unidad Mixta Infección y Salud Pública (Valencia).<sup>3</sup>

## RESULTADOS

### Características de la población de estudio



### Prevalencia de VHC y el VIH (Figura 1)

La prevalencia de infección vírica por el VHC se caracterizó por primera vez en el contexto de los CRD en un 58,5%, en comparación con la prevalencia de exposición previa (anticuerpos) que fue del 79,8%.

Mientras que la prevalencia de VHC fue similar entre autóctonos e inmigrantes, las prevalencias de VIH y de coinfección VHC/VIH fueron significativamente menores en inmigrantes.

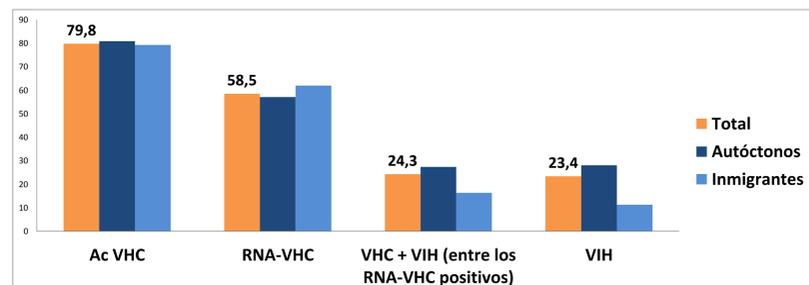
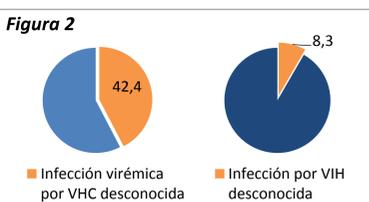


Figura 1. Prevalencia de VHC y VIH en los participantes inmigrantes vs. autóctonos

### Auto-conocimiento de la infección por el VHC y el VIH



Mientras que un 42,4% de los participantes con hepatitis C desconocía su estado, sólo un 8,3% de los VIH positivos lo desconocía (Figura 2).

Para la hepatitis C, el 38,2% de los inyectores recientes vs. 9,5% de no recientes ( $p<0.001$ ), y el 20,9% de inmigrantes vs. 11,3% de autóctonos ( $p<0.001$ ), desconocía su estado.

### Estudio de epidemiología molecular de los virus circulantes

El análisis filogenético de las secuencias del VHC de los participantes con carga viral del VHC positiva analizados hasta el momento (n=181), mostró que el subtipo mayoritario era el 3a (38,7%, n=70), seguido del 1a (36,5%, n=66), del 1b (17,7%, n=32), 4d (4,4%, n=8), 4a (2,2%, n=4), y 2b (0,5%, n=1). Se identificaron 49 participantes formando parte de *clusters* de transmisión (Figura 3A).

El análisis filogenético de las secuencias del VIH (n=16 casos con carga detectable) mostró que el subtipo mayoritario era el B (81,3%), y no se identificó ningún *cluster* de transmisión (Figura 3B).

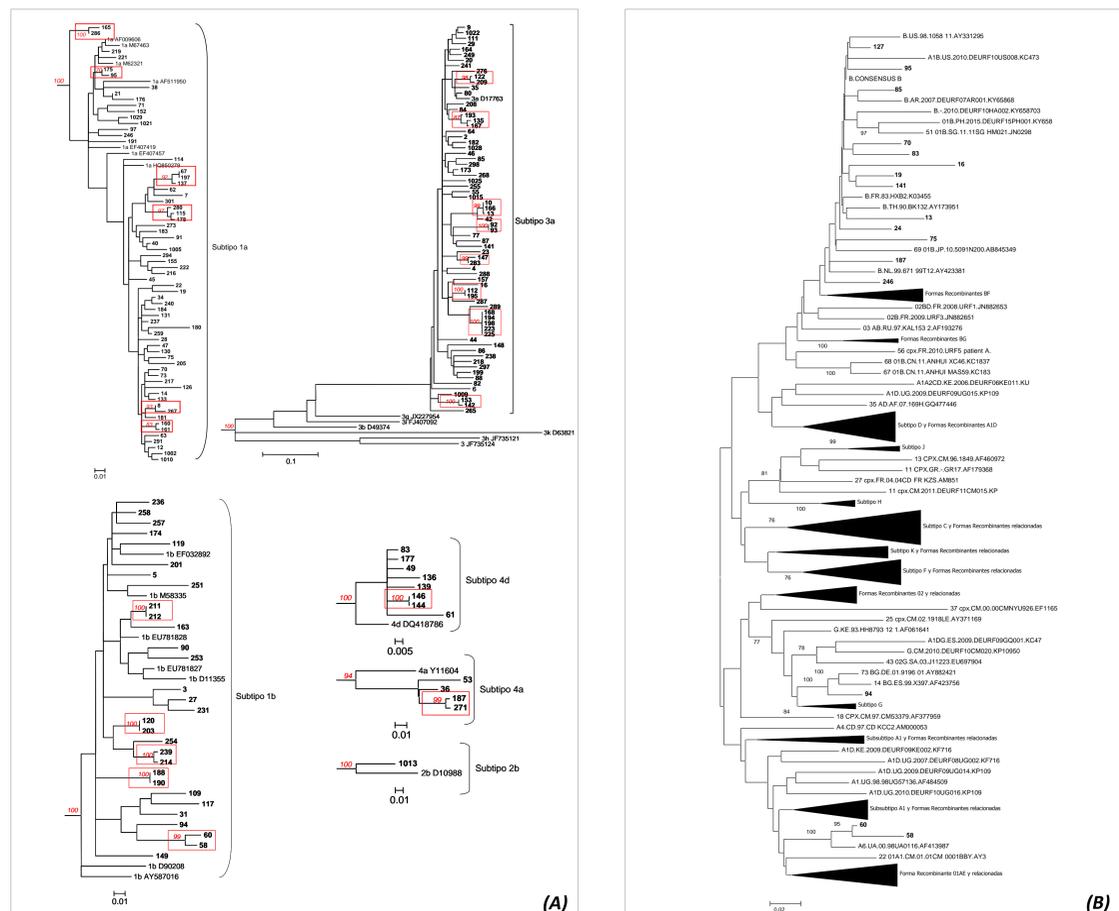


Figura 3. Árboles filogenéticos maximoverosímiles elaborados con secuencias del VHC (A) y VIH (B) de los aislados pertenecientes a los UDI del estudio (en negrita), junto con secuencias de referencia utilizadas para su genotipado. Se indica el subtipo o forma circulante recombinante asignada. Los triángulos indican secuencias de referencia relacionadas agrupadas, y los recuadros *clusters* de transmisión. Sólo se indican valores de bootstrap >70%. La barra inferior indica distancia genética medida en número de sustituciones por nucleótido.

## CONCLUSIONES

El cribado descentralizado representa una estrategia simple y viable para mejorar la tasa de diagnóstico y auto-conocimiento de la hepatitis C y el VIH en UDI que acuden a CRD, así como para caracterizar estas epidemias.

## REFERENCIAS

- Saludes V, et al. J Viral Hepat. 2018;25(3):236-244
- Montoya V, et al. Hepatology. 2015;61(6):1842-50
- Patño-Galindo JÁ. Sci Rep. 2017 Sep 14;7(1):11584

# Uso de las redes sociales y la comunicación digital para difundir los resultados de la investigación en salud pública\*

Laia Ferrer<sup>1,2</sup>, Emily Felt<sup>3</sup>, Elena Ronda<sup>1,4</sup>, Jordi Casabona<sup>1,2</sup>

1. CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, España; 2. Centre d'Estudis Epidemiològics sobre les ITS i Sida de Catalunya (CEEISCAT), Agència de Salut Pública de Catalunya, Badalona, España; 3. Instituto de Investigación Vall d'Hebrón, Barcelona, España; 4. Grupo de Investigación en Salud Pública. Universidad de Alicante, Alicante, España

\*basado en el Informe *Evaluación y Estrategia de Comunicación CIBERESP Subprograma de Inmigración y Salud* realizado por E. Felt

## Introducción:

El uso cada vez mayor de herramientas de comunicación digital y plataformas de redes sociales ofrece a los investigadores una oportunidad sin precedentes para asumir un papel proactivo en la transferencia de resultados de investigación. Sin embargo, es una oportunidad poca aprovechada.

**Objetivo:** Valorar la aceptabilidad a emplear herramientas de comunicación digital en el marco del Subprograma de Inmigración y Salud (SIS) del CIBERESP y definir recomendaciones para el desarrollo de una estrategia de comunicación adaptada a las necesidades.

## Métodos:

- *Encuesta a los miembros del SIS* para determinar su nivel de actividad relacionada con la comunicación y difusión de su investigación en línea.
  - La encuesta incluía 12 preguntas de respuestas abiertas y cerradas. Les preguntamos sobre sus estrategias de comunicación personales y de su organización, el uso de herramientas de comunicación y plataformas de redes sociales.
- *Entrevista al grupo de comunicación del CIBERESP* sobre las visitas a la página web del SIS.

## Resultados:

Participaron 14 investigadores del SIS.

**Estrategia de comunicación personal/institucional:** El rango de respuestas iba desde NO tener estrategia (8 participantes) hasta tener estrategia institucional desarrollada (4 participantes). Nadie tenía una estrategia de comunicación formal personal.

**Herramientas de comunicación:** La mayoría de la diseminación se realizó en congresos académicos (12 participantes) y nadie tenía interacción con los responsables del diseño de políticas.

**Redes sociales:** Facebook (8 participantes), Research Gate (5 participantes), Twitter (4 participantes), Youtube (3 participantes), LinkedIn (2 participantes) y Google Scholar (2 participantes). El uso fue esporádico (8 participantes) en lugar de sistemático (6 participantes). La mayoría expresaron la necesidad de orientación y una estrategia.

**Página web:** La página del SIS recibió el 1% de las visitas totales a la página web de CIBERESP, en comparación con la página del subprograma con mayor tráfico que recibió el 17% de las visitas.

## Las 5 claves para la comunicación estratégica de los resultados de investigación en salud pública

- 1: Adoptar una estrategia general de comunicación basada en una presencia en línea y usando las herramientas de la comunicación digital
- 2: Desarrollar "contenidos" de varios tipos como una forma de transferencia de conocimiento hacia audiencias clave
- 3: Publicar los contenidos sistemáticamente en páginas web personales / institucionales
- 4: Consensuar un listado de herramientas de redes sociales a utilizar y adoptar otras cuando sea necesario
- 5: Mantener las relaciones con actores clave y hacerlas visibles en línea mediante el uso de herramientas de comunicación digital

## Conclusiones:

- Los investigadores del SIS participan en actividades de comunicación, normalmente informales, e identifican la necesidad de coordinarse mejor para aprovechar las sinergias del grupo.
- Los investigadores del SIS están interesados con la difusión de su investigación de forma más sistemática, utilizando herramientas de medios digitales y medios sociales, sin embargo, necesitan orientación para hacerlo.
- Se recomienda seguir las 5 claves para el desarrollo de una estrategia de comunicación formal y básica, poniendo énfasis en la Provisión de contenido de investigación para la publicación y diseminación en línea, a través de una página web dinámica, webs institucionales, redes sociales y, sobre todo, el compromiso de compartir el trabajo con otros miembros del grupo cuando sea posible.

# El problema del consumo de benzodiazepinas: Demasiada prescripción inadecuada

MA Fernández García (1), A Olry de Labry Lima (1,2), J Marcos (3), Alfonso Marquina (4), I Ferrer López (5), C Bermúdez-Tamayo (1,2)

## Antecedentes:

Las benzodiazepinas (BZD) se usan para tratar el insomnio, la ansiedad y el dolor de espalda crónico. La recomendaciones aconsejan el uso de tratamientos psicológicos en primera línea antes del tratamiento farmacológico y sólo se recomiendan cuando los síntomas sean incapacitantes y a corto plazo (2-4 sem).

La prescripción de BZD ha aumentado de forma progresiva a lo largo de la última década. Europa es la región con el consumo medio más elevado del mundo, y dentro de este contexto, España es uno de los países con un mayor consumo de BZD.

Previa a cualquier posible intervención, se hace necesario: conocer la duración de los tratamientos en función de las recomendaciones y explorar el contexto de profesionales y pacientes en la prescripción y consumo.

## Objetivo:

1. Describir las características del consumo de ansiolíticos e hipnóticos y la duración superior a la recomendada.
2. Analizar las percepciones y prácticas de profesionales y pacientes en torno al consumo de benzodiazepinas y su des-adopción

## Metodología:

### 1. Estudio transversal y descriptivo

Incluyendo sujetos con al menos tenían una prescripción de BZD, entre 27 mayo de 2015 y 26 de mayo 2016. Se utilizaron los datos de prescripción y los costes de tratamiento día dispensación del SSPA del Distrito de AP de Sevilla.

Se realizó un análisis bivalente, poniendo especial atención en la relación entre las variables Días Promedio de Prescripción y Días de Exceso de Prescripción con las variables Sexo, Grupo de edad y Grupo ATC, mediante los tests de comparación de medias, t-student, o ANOVA y el test  $\chi^2$  de Pearson.

### 2. Estudio cualitativo fenomenológico

Este diseño resultaba apropiado para analizar la experiencia de los profesionales como prescriptores y de los pacientes como consumidores, identificando visiones y temas interconectados que podían estar actuando como barreras y facilitadores en torno al uso de BZD.

El trabajo de campo se desarrolló entre mayo y noviembre de 2017 en la ciudad de Granada y su área metropolitana, una de las áreas sanitarias con mayor tasa de consumo de BZD de Andalucía. La investigación se desarrolló de forma secuencial en torno a tres fases complementarias: las fases 1 y 2,

desarrolladas de forma paralela por dos investigadores mediante entrevistas semi-estructuradas a pacientes (n=27) y profesionales (n=17), y la fase 3 a través de la realización de un grupo nominal con profesionales del sistema sanitario público de Andalucía (SSPA). (n=19)

## Conclusiones:

1. El 98,5% de usuarios presentaron una prescripción con duración mayor a 28 días, lo cual pone de relieve un importante problema de Salud Pública. Es necesario implementar medidas para mejorar el uso racional de BZD
2. Se subraya la importancia de potenciar el uso de métodos y técnicas no-farmacológicas dentro del sistema sanitario, reforzando la conformación de equipos multidisciplinares y favoreciendo los procesos de alianza terapéutica y comunicación médico-paciente. La formación en habilidades psicosociales de los profesionales se considera un elemento clave para el éxito en los procesos de (de)prescripción

## Resultados:

### Descripción de la duración del consumo

El porcentaje de usuarios con alguna prescripción de benzodiazepinas en el periodo de estudio fue del 13,5%, siendo casi el doble para las mujeres con respecto a los hombres (14,7% y de 7,3% respectivamente).

Los mayores de 65 años mostraron una prevalencia de prescripción casi 4 veces superior a aquellos con edad comprendida entre 18 y 65 años.

El promedio de la duración de prescripción fue de 197,3 días, lo que supone que el 98,5% de los usuarios mostraron una prescripción con duración mayor a la recomendada (28 días), siendo la media de días de duración mayor a la recomendada de 169,4 días (DS 95,7).

La duración de la prescripción mayor de 28 días se estimó que representa un coste oportunidad anual de 1.259.914€ para el Distrito de AP de Sevilla.

Descripción de la Población de Estudio (n = 78.059)

Variable	N (%)*			
<b>Sexo</b>				
Hombre	24.269 (31%)			
Mujer	53.790 (68,9%)			
<b>Grupo de Edad</b>				
18-65	39.875 (51%)			
>65	38.184 (49%)			
<b>Prescripción &gt;28 días</b>				
Sí	76.916 (98,5%)			
No	1.140 (1,5%)			
<b>Grupo ATC</b>				
Ansiolíticos B. (N05BA)	63.179 (80,9%)			
Hipnóticos B. (N05CD)	10.296 (13,2%)			
Hipnóticos No B. (N05CF)	4.584 (5,9%)			
<b>Principio Activo</b>				
Lorazepam N05BA06	23.870 (30,5%)			
Diazepam N05BA01	14.843 (19%)			
Clorazepato de potasio N05BA05	9.276 (11,8%)			
Alprazolam N05BA12	7.572 (9,7%)			
Bromazepam N05BA08	5.170 (6,6%)			
Quetazolam N05BA10	1.467 (1,8%)			
Diazepam en asociación N05BA51	582 (0,7%)			
Clobazam N05BA09	321 (0,4%)			
Bentazepam N05BA91	35 (0,0%)			
Clotiazepam N05BA21	28 (0,0%)			
Pinazepam N05BA14	15 (0,0%)			
Lormetazepam N05CD06	9044 (11,5%)			
Midazolam N05CD08	493 (0,6%)			
Loprazolam N05CD11	448 (0,5%)			
Flurazepam N05CD01	192 (0,2%)			
Triazolam N05CD05	90 (0,1%)			
Brotizolam N05CD09	27 (0,0%)			
Quazepam N05CD10	2 (0,0%)			
Zolpidem N05CF02	4.298 (5,5%)			
Zopiclona N05CF01	286 (0,3%)			
<b>Resumen de Estadísticas</b>				
Variable	Media	Desv. Típica	Mínimo	Máximo
Días Promedio de Prescripción	197,3	95,9	1	365
Días de Exceso de Prescripción	169,4	95,7	0	337
Edad	63,5	15,6	18	106

Periodo: 26/06/15 a 25/06/2016. \*Porcentaje sobre el total de prescripciones"

Comparación de las medias de Días Promedio de Prescripción y Días de Exceso de Prescripción por Sexo, Grupo de Edad y Grupo ATC.

	Días Promedio de Prescripción		Días de Exceso de Prescripción		Edad	
	Media (dt)	p	Media (dt)	p	Media (dt)	p
<b>Sexo</b>						
Hombre	198,13 (97,8)		170,28 (97,5)		60,7 (15,6)	
Mujer	196,99 (95,1)	0,13*	169,12 (94,8)	0,12*	64,8 (15,4)	<0,001*
<b>Grupo de Edad</b>						
18-65	183,01 (100,0)		155,22 (99,6)			
> 65	212,32 (89,1)	<0,001*	184,36 (89,0)	<0,001*		
<b>Grupo ATC</b>						
BZD-A	194,18 (97,5)		166,34 (97,2)		62,7 (15,7)	
BZD-H	209,61 (87,8)		181,65 (87,8)		67,5 (14,7)	
HN-BZD	213,50 (87,9)	<0,001†	185,51 (87,9)	<0,001†	66,5 (14,2)	<0,001†

\*Test de t-student para comparación de medias; † Test ANOVA para comparación de medias múltiples.

Coste asociado en euros por prescripción superior a los 28 días de los grupos ATC según CTD (Coste Tratamiento Día).

Grupo ATC	Total de prescripciones	Media de días de exceso	Total de días de exceso	CTD en euros	Exceso de Gasto Total en euros
BZD-A	63.179	166,3	10.506.667,7	0,0996	1.046.464,1
BZD-H	10.296	181,6	1.869.753,6	0,0690	129.012,9
HN-BZD	4.584	185,5	850.332,0	0,0993	84.437,9
<b>TOTAL</b>					<b>1.259.914,9</b>

## Percepciones y prácticas profesionales y pacientes

### Temas y subtemas emergentes:



## Barreras

- ✓ Baja percepción de efectos adversos (aparte de la adicción)
- ✓ Corpus reducido de evidencias sobre la efectividad y coste-efectividad de las intervenciones terapéuticas no-farmacológicas
- ✓ Predisposición de los/as pacientes al uso de medicamentos (medicalización)
- ✓ Resistencia del/la paciente a la derivación a salud mental comunitaria por considerarlo estigmatizante
- ✓ Escepticismo/desconfianza del/la paciente hacia estrategias no farmacológicas
- ✓ Patrones familiares (aprendidos) de uso e influencia de amistades/entorno laboral
- ✓ Influencia de los medios de comunicación: publicidad "farmacologizada"
- ✓ Falta de coordinación entre niveles asistenciales (AP y SM comunitaria)
- ✓ Disponibilidad limitada en AP de opciones no-farmacológicas
- ✓ Falta de conexión entre las GPC y la realidad social del día a día en consulta
- ✓ Percepción de elevada sobrecarga/presión asistencial
- ✓ Eventualidad en contratos y dificultad del seguimiento terapéutico
- ✓ Farmacias contribuyen a la "cultura de la medicalización" (sin receta)
- ✓ Limitada disponibilidad de recursos web y/o fuentes confiables de información a las que derivar a pacientes
- ✓ Dificultades para la formación continuada de los/as profesionales

## Facilitadores

- Implicación directa en intervenciones de educación para la salud
- Desarrollo de habilidades para toma de decisiones compartidas (orientadas a la deprescripción y/o a terapias no farmacológicas)
- Importancia de las habilidades psicosociales de los/as profesionales (escucha activa, negociación, empatía, etc.)
- Hábito de prescripción: asesoramiento o información al inicio y establecimiento de un proceso de seguimiento
- Alfabetización en salud: pacientes que demanda alternativas no-farmacológicas y/o con mayor predisposición a recibir información complementaria (incluyendo recursos Web)
- Prescripción social de activos en salud: relación directa entre el/la profesional y el trabajador/a social –aprovechamiento de recursos de la comunidad-
- Desarrollo de habilidades para la entrevista clínica, consejo médico, intervención rápida, educación para la salud
- Control de procesos de deprescripción y tratamientos alternativos. Evidencias disponibles y directrices CCC (Claras + Concisas + Contextualizadas)
- Potenciación del trabajo interdisciplinar (comunicación entre equipos y la unificación de criterios)
- Favorecer intervenciones combinadas de retirada gradual junto a intervención psicosocial y/o educativa
- Establecimiento de alertas electrónicas de prescripción (sistema de control/vigilancia)

## Afiliación:

(1) Escuela Andaluza de Salud Pública. (2) CIBERESP, Ciber de Epidemiología y Salud Pública (3) Universidad de Alicante, (4) Universidad de Granada, (5) Unidad de Gestión Clínica Farmacia Atención Primaria Sevilla. Distrito Sanitario de Atención Primaria Sevilla

# Educational differences in hazardous drinking and overall mortality in people aged 50+ in Europe after a period of crisis

Sergi Trias-Llimós, Marina Bosque-Prous, Ester Teixidó-Compañó, Susanna Puigcorbé, Núria Obradors-Rial, Albert Espelt

Population Research Centre, University of Groningen, Estudis de Ciències de la Salut, Universitat Oberta de Catalunya, Facultat de Ciències de la Salut de Manresa, Universitat de Vic Universitat Central de Catalunya, Agència de Salut Pública de Barcelona, CIBER de Epidemiologia y Salud Pública

## AIM

The aim of this study is to examine **educational inequalities** in **hazardous drinking** among middle-aged Europeans, and to explore the educational inequalities in mortality according to drinking patterns.

## METHODS

We used cross-sectional and longitudinal data from **the Survey of Health, Ageing and Retirement in Europe (SHARE)** for 15 countries from waves 4 (2011) and 5 (2013) with a 2-year mortality follow-up (waves 5 and 6) for 13 of the countries. We restricted our sample to individuals aged 50-85 (cross-sectional sample n=106,529; longitudinal sample n=81,997). We estimated age-standardized hazardous drinking prevalence by educational level, country and sex. In the cross-sectional study, the dependent variable was hazardous drinking (through adaptation of the SHARE questions to the scheme used by the AUDIT-C). We used Poisson regression models with robust variance to estimate the relationship between educational level and hazardous drinking, obtaining prevalence ratios (PR) of hazardous drinking adjusted by age and self-reported health status for men and women separately. Finally, to examine the association between educational level and mortality among drinking category (hazardous or not) we estimated the relative index of inequality (RII) for each region: North (Denmark, and Sweden), West (Austria, Netherlands, Germany, Switzerland, and Belgium), South (Spain, Italy, and France) and East (Czech Republic, Slovenia, and Estonia).

## RESULTS

### Prevalence Ratio of Hazardous drinking by educational attainment

Men	Primary or less	Secondary	Tertiary
Austria	1	1.03 (0.85-1.24)	0.87 (0.71-1.08)
Germany	1	1.39 (0.9-2.13)	1.4 (0.91-2.17)
Sweden	1	0.82 (0.55-1.22)	0.86 (0.57-1.28)
Netherlands	1	1.22 (0.97-1.52)	1.05 (0.83-1.31)
Spain	1	1.07 (0.76-1.5)	0.94 (0.65-1.35)
Italy	1	0.88 (0.72-1.08)	0.8 (0.6-1.07)
France	1	<b>1.16 (1.01-1.32)</b>	1.07 (0.91-1.26)
Denmark	1	<b>1.25 (1.05-1.49)</b>	<b>1.49 (1.25-1.78)</b>
Switzerland	1	1.05 (0.86-1.27)	0.81 (0.63-1.03)
Belgium	1	1.1 (0.96-1.25)	1.17 (1.04-1.32)
Israel	1	0.75 (0.12-4.76)	2.63 (0.84-8.27)
Czech Republic	1	0.9 (0.78-1.04)	0.87 (0.73-1.04)
Luxembourg	1	1.3 (0.95-1.79)	1.5 (1.06-2.14)
Slovenia	1	0.97 (0.72-1.31)	1.04 (0.71-1.52)
Estonia	1	0.87 (0.75-1)	<b>0.73 (0.61-0.88)</b>

Women	Primary or less	Secondary	Tertiary
Austria	1	<b>1.48 (1.22-1.79)</b>	<b>2.09 (1.7-2.57)</b>
Germany	1	<b>1.37 (1.01-1.86)</b>	<b>1.7 (1.22-2.38)</b>
Sweden	1	<b>1.45 (1.06-1.98)</b>	<b>1.94 (1.46-2.59)</b>
Netherlands	1	<b>1.39 (1.11-1.73)</b>	<b>1.81 (1.48-2.22)</b>
Spain	1	<b>2.01 (1.43-2.83)</b>	<b>2.11 (1.49-2.99)</b>
Italy	1	1.16 (0.98-1.38)	0.93 (0.66-1.29)
France	1	<b>1.28 (1.11-1.48)</b>	<b>1.64 (1.41-1.9)</b>
Denmark	1	1.14 (0.97-1.34)	<b>1.51 (1.29-1.75)</b>
Switzerland	1	1.13 (0.98-1.3)	1.17 (0.96-1.42)
Belgium	1	<b>1.42 (1.25-1.61)</b>	<b>1.75 (1.55-1.96)</b>
Israel	1	2.39 (0.46-12.55)	<b>6.6 (1.8-24.16)</b>
Czech Republic	1	1.22 (0.96-1.54)	1.26 (0.89-1.78)
Luxembourg	1	<b>1.5 (1.07-2.1)</b>	<b>2 (1.36-2.94)</b>
Slovenia	1	0.97 (0.69-1.34)	0.95 (0.64-1.4)
Estonia	1	0.88 (0.65-1.18)	0.87 (0.62-1.22)

### Relative Index of Inequality of Mortality by Hazardous drinking status and region

Men	Hazardous	Non-hazardous
West	1.1 (0.56-2.16)	1.13 (0.95-1.36)
North	1.07 (0.76-1.51)	<b>1.27 (1.1-1.47)</b>
South	<b>1.32 (1.04-1.67)</b>	<b>1.43 (1.31-1.56)</b>
East	<b>1.28 (1.04-1.57)</b>	<b>1.29 (1.19-1.41)</b>

Women	Hazardous	Non-hazardous
West	0.99 (0.75-1.3)	<b>1.24 (1.1-1.38)</b>
North	1.31 (0.97-1.77)	<b>1.33 (1.12-1.57)</b>
South	<b>1.46 (1.09-1.95)</b>	<b>1.36 (1.22-1.52)</b>
East	<b>1.68 (1.28-2.21)</b>	<b>1.41 (1.28-1.55)</b>

## CONCLUSIONS

The prevalence of hazardous drinking by educational level, country and sex widely differed. Inequalities in hazardous drinking prevalence are common in most countries among women. Inequalities in overall mortality were observed in the Eastern region irrespective of the drinking category.

# EVALUACION DE UNA INTERVENCION COMUNITARIA PARA REDUCIR EL AISLAMIENTO SOCIAL EN PERSONAS MAYORES DE BARRIOS DESFAVORECIDOS DE BARCELONA

Carolina Lapena, Maria José López, Xavier Contente, Alba Sánchez-Masculano

Agència de Salut Pública de Barcelona. CIBER Epidemiología y Salud Pública. CAP Sanllehy. IDIAP Jordi Gol

## INTRODUCCIÓN / OBJETIVO

En países desarrollados se está produciendo un envejecimiento de la población, con un aumento continuado de la población mayor de 65 años. La soledad y el aislamiento social son frecuentes en personas mayores y se asocia a peores indicadores de salud. El objetivo de este estudio es evaluar la efectividad de una intervención comunitaria ("Escuela de Salud para personas mayores"), diseñada para reducir el aislamiento social y mejorar la calidad de vida en personas mayores.

## MÉTODOS

**Diseño:** Estudio cuasi-experimental antes (PRE) y después (POST)

**Población de estudio:** Personas >65 años residentes en barrios desfavorecidos de Barcelona

**Muestra:** Muestra de Conveniencia

**Grupo Intervención (GI):** 70 participantes en la intervención de dos barrios desfavorecidos (Guineueta y Besòs)

**Grupo Comparación (GC):** 65 personas de barrios de posición socioeconómica similar (Raval y Trinitat Nova)

**Intervención:** 22 sesiones grupales semanales (1,5 horas) realizadas entre enero y junio de 2015, en las que se desarrollan charlas sobre salud y actividades y talleres prácticos

**Fuente de información:** Cuestionario administrado antes y después de la intervención

**Variables:**

- Variables sociodemográficas (edad, sexo, nivel estudios, convivencia)
- Calidad de Vida (EuroQoL) (utilidades)
- Salud Mental (GHQ-12) ( $\geq 4$  puntos  $\rightarrow$  problemas de salud mental)
- Salud percibida (Muy Buena/Buena vs. regular/mala/muy mala)
- Apoyo Social: MOS (Tener a alguien con quien hacer cosas que permita olvidar los problemas)  
NSHAP (Poder confiar en los amigos)

**Análisis estadístico**

- Análisis descriptivos de las medidas PRE
- Comparación entre medidas PRE y POST de GI y GC
- Diferencias en el cambio entre medidas PRE y POST entre GI y GC

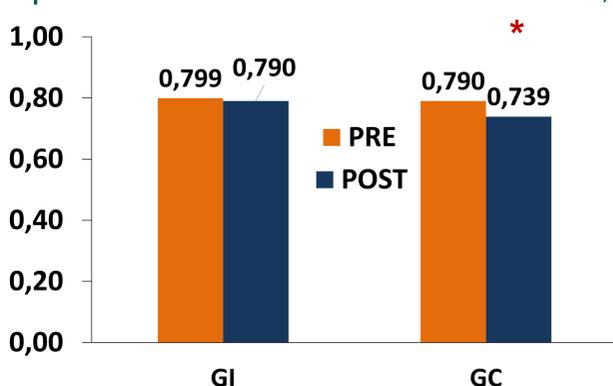
## RESULTADOS

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra. Barcelona, 2015

		GI (n=70)		GC (n=65)		p <sup>1</sup>
		N	%	n	%	
Sexo	Mujer	52	74,3	56	86,2	0,06
	Hombre	18	25,7	9	13,8	
Edad	<65 años	9	12,8	3	4,6	0,09
	65-74 años	34	44,3	22	33,9	
	$\geq 75$ años	30	42,9	40	61,5	
Nivel educativo	Sin estudios	35	50,0	42	64,6	0,16
	Primarios	23	32,9	19	29,2	
	Secundarios o más	12	17,1	4	6,2	
Convivencia	Solo/a	24	34,3	31	47,7	0,20
	Con familiares	45	64,3	32	49,2	
	Otras situaciones	1	1,4	2	3,1	

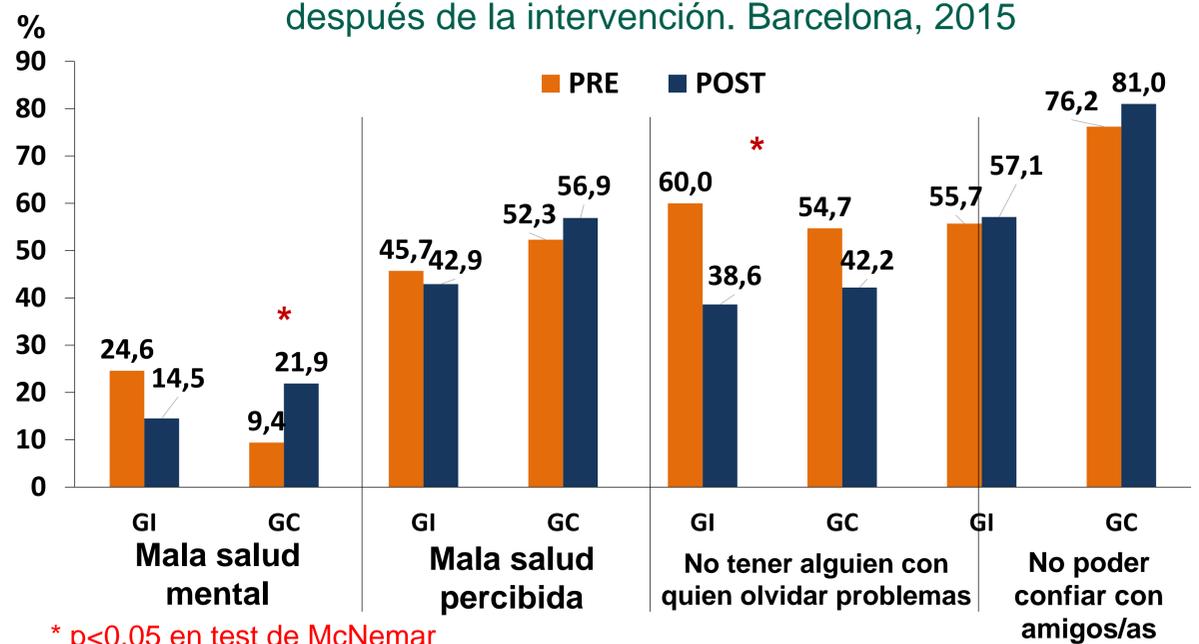
<sup>1</sup> Prueba de la chi-cuadrado

Figura 1. Calidad de vida (utilidades) antes y después de la intervención. Barcelona, 2015



\* p<0,05 en prueba de signos

Figura 2. Salud mental, salud percibida y apoyo social antes y después de la intervención. Barcelona, 2015



\* p<0,05 en test de McNemar

Tabla 2. Cambio en calidad de vida, salud mental y apoyo social antes y después de la intervención. Barcelona, 2015

Grupo (cambio mediana)	B (p-valor) <sup>1</sup>	Grupo (% cambio)	RP (IC95%) <sup>2</sup>
<b>Calidad de vida (utilidades)</b>			
GI (-0,009)	0,09 (0,001)	GI (-10,1%)	0,46 (0,23-0,90)
GC (-0,051)		GC (12,5%)	
<b>No poder confiar con amigos/as</b>			
GI (1,4%)	0,77 (0,61-0,96)	GI (1,4%)	0,77 (0,61-0,96)
GC (4,8%)		GC (4,8%)	

<sup>1</sup> Modelo de regresión Box-Cox ajustados por datos PRE y variables sociodemográficas

<sup>2</sup> Modelos de regresión Poisson robusta ajustados por datos PRE y variables sociodemográficas

## CONCLUSIONES

Los resultados muestran que la intervención mejora significativamente la calidad de vida, la salud mental y el ítem "tener amigos en los que confiar" de apoyo social. Sería recomendable extender la implementación de este tipo de intervenciones comunitarias en barrios desfavorecidos.



# Niveles de metales en tejido placentario y resultados al nacimiento: Proyecto Infancia y Medio Ambiente (INMA)

C. Freire, E. Amaya, F. Gil, M. Murcia, S. Llop, M. Casas, M. Vrijheid, A. Lertxundi, A. Irizar, G. Fernández-Tardón, R. Vicente, N. Olea, M.F. Fernández

Instituto de Investigación Biosanitaria de Granada (ibs.GRANADA); Universidad de Granada; Consorcio de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP); FISABIO-Universidad Jaume I-Universidad de Valencia; ISGlobal-Centro de Investigación en Epidemiología Ambiental (CREAL), Barcelona; Instituto de Investigación Biomédica BIODONOSTIA, San Sebastián; Departamento de Salud del Gobierno Vasco, San Sebastián; Universidad de Oviedo.

## OBJETIVO

Investigar la asociación entre la exposición prenatal a cuatro **metales** reconocidamente **tóxicos** (arsénico, cadmio, mercurio y plomo) y dos metales esenciales, pero potencialmente tóxicos (manganeso y cromo), y **parámetros antropométricos del recién nacido** (peso, talla al nacer y perímetro cefálico), **bajo peso al nacer (BPN)** (<2,500 g), **edad gestacional, parto prematuro** (<37 semanas), y **pequeño para la edad gestacional (PEG)** (peso <percentil 10) en el estudio de cohortes Infancia y Medio Ambiente (INMA).

## MÉTODOS

Los niveles de metales se midieron en muestras de placenta seleccionadas aleatoriamente en las cohortes de Asturias, Gipuzkoa, Granada, Sabadell y Valencia, colectadas entre 2000 y 2008. La información sobre las variables respuesta fue recogida por los profesionales sanitarios que atendieron a las mujeres en el parto. Este estudio se realizó en una sub-muestra de **327 parejas madre-hijo** para los cuales se dispone de información completa sobre **niveles de metales en placenta**, variables al nacimiento y covariables relevantes. Las asociaciones se evaluaron mediante modelos de regresión lineal y logística ajustados simultáneamente por los seis metales. Además, se exploró el posible papel del sexo del recién nacido como modificador de las asociaciones.

## RESULTADOS

El cadmio (Cd) fue detectado en 98% de las placentas, seguido de mercurio (Hg) (62%), arsénico (As) (27%) y plomo (Pb) (13%). Todas las placentas presentaban niveles detectables de manganeso (Mn) y cromo (Cr).

Tabla 1. Asociaciones ajustadas entre los niveles placentarios de metales y las variables al nacimiento.

Metales	Peso al nacer (g)		BPN		Talla al nacer (cm)		Perímetro cefálico (cm)		Edad gestacional (semanas)		Prematuro		PEG	
	Beta	IC95%	OR	IC95%	Beta	IC95%	Beta	IC95%	Beta	IC95%	OR	IC95%	OR	IC95%
As >LOD	-38,83	-136,2; 58,58	0,52	0,06; 4,10	-0,23	-0,77; 0,31	-0,16	-0,48; 0,17	0,25	-0,11; 0,61	0,70	0,07; 6,97	1,26	0,41; 3,84
Hg >LOD	37,60	-52,01; 127,2	1,01	0,19; 5,48	<b>-0,54</b>	<b>-1,04; -0,04</b>	-0,02	-0,33; 0,29	-0,01	-0,34; 0,32	1,36	0,25; 7,30	0,79	0,27; 2,32
Pb >LOD	54,57	-70,84; 180,0	2,95	0,50; 17,37	-0,02	-0,70; 0,67	-0,10	-0,57; 0,36	-0,10	-0,55; 0,35	0,40	0,04; 3,80	1,69	0,48; 5,94
Cd	<b>-3,71</b>	<b>-8,55; 0,72</b>	<b>1,21</b>	<b>1,03; 1,41</b>	-0,01	-0,04; 0,02	<b>-0,02</b>	<b>-0,03; 0,00</b>	0,01	-0,004; 0,03	<b>0,92</b>	<b>0,85; 0,99</b>	1,03	0,97; 1,09
Mn	1,73	-7,76; 11,22	0,89	0,74; 1,07	-0,01	-0,06; 0,04	0,01	-0,02; 0,04	<b>0,04</b>	<b>0,008; 0,07</b>	1,08	0,92; 1,26	0,96	0,86; 1,07
Cr	0,66	-4,72; 6,03	1,02	0,89; 1,16	-0,003	-0,03; 0,03	-0,01	-0,03; 0,008	0,01	-0,006; 0,03	0,96	0,90; 1,02	1,01	0,95; 1,08

Todos los modelos están ajustados por el sexo del recién nacido y por todos los metales simultáneamente. Los modelos de peso al nacer y BPN están también ajustados por la edad gestacional, tabaquismo materno en el embarazo e índice de masa corporal de la madre antes del embarazo; los de talla al nacer por edad gestacional y tabaquismo materno en el embarazo; los de perímetro cefálico por edad gestacional, tabaquismo materno en el embarazo, índice de masa corporal de la madre antes del embarazo, y parto por cesárea; los de edad gestacional y nacimiento prematuro por nivel de estudios de la madre; y los modelos de PEG por el nivel de estudios del padre y trabajo de la madre en el embarazo.

Para Cd, Mn y Cr: Beta=Variación de la variable respuesta por cada incremento del 10% del nivel del metal; OR=Odds ratio por cada incremento del 10% del nivel placentario del metal.

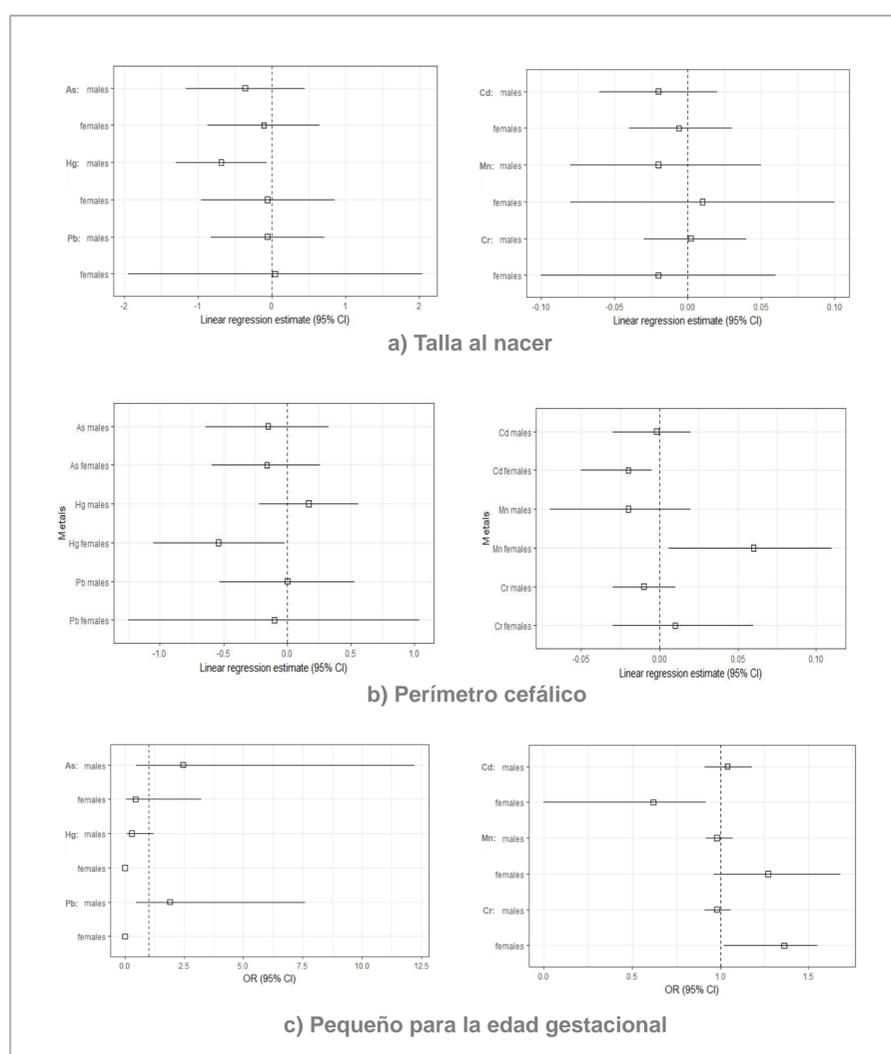


Figura 1. Análisis estratificado por sexo.

Un incremento del nivel placentario de Cd del 10% se asoció con un mayor riesgo de BPN en la muestra completa (Tabla 1), y con un mayor riesgo de ser PEG solo en las niñas (OR=1,36; IC95%=1,02; 1,55) (Figura 1). La presencia de niveles detectables de Hg se asoció con una reducción significativa del perímetro cefálico solo en las niñas (-0,54 cm; IC95%=-1,05; -0,02) y con una pequeña disminución de la talla al nacer solo en los niños (-0,69 cm; IC95%=-1,30; -0,07) (Figura 1). Con respecto al Mn, un incremento de la concentración del 10% se asoció con un aumento del perímetro cefálico y con un ligero aumento de la edad gestacional en la muestra completa (Tabla 1), pero con un riesgo ligeramente mayor de BPN solo en niños (Figura 1). No se observaron asociaciones significativas para As, Pb ni Cr.

## CONCLUSIONES

Estos hallazgos sugieren que el aumento de la exposición prenatal a **Hg, Cd y Mn** podría afectar negativamente al crecimiento fetal, aunque el efecto parece depender del sexo del recién nacido. Por otro lado, la exposición a **Mn** podría estar asociada con una mayor duración del período gestacional. Es necesario ampliar el conocimiento sobre los efectos adversos de la exposición temprana a metales tóxicos comúnmente presentes en el ambiente.



# Efecto de la ingesta dosis altas de ácido fólico en el embarazo y desarrollo neuropsicológico a la edad de 4-5 años

Desirée Valera-Gran, **Eva M Navarrete-Muñoz**, Manuela Garcia de la Hera, Ana Fernández-Somoano, Adonina Tardón, Jesús Ibarluzea, Nekane Balluerka, Mario Murcia, Lúcia González-Safont, Dora Romaguera, Jordi Julvez, and Jesús Vioque for the INMA Project

CIBERESP; Universidad Miguel Hernández; Universidad de Oviedo; Biodonostia; Universidad del País Vasco; FISABIO-Universidad de Valencia- Universidad Jaume I; ISGlobal; IdISPa; CIBEROBN

## Introducción:

Los beneficios del uso de suplementos de ácido fólico (AF) durante la etapa periconcepcional, desde tres meses antes de quedarse embarazada y hasta el tercer mes de embarazo, para prevenir los defectos del tubo neural y para asegurar un buen desarrollo del cerebro del niño tras el nacimiento está bien documentado. Sin embargo, existe cierta preocupación sobre los posibles efectos a largo plazo en el desarrollo neuropsicológico del niño tras el uso materno de suplementos de AF en el embarazo que superen el límite superior tolerable ( $\geq 1000\mu\text{g}/\text{d}$ ). El objetivo de este estudio fue examinar la asociación entre el uso de altas dosis de suplementos de AF durante el embarazo y el desarrollo neuropsicológico a los 4-5 años de edad.

## Metodología:

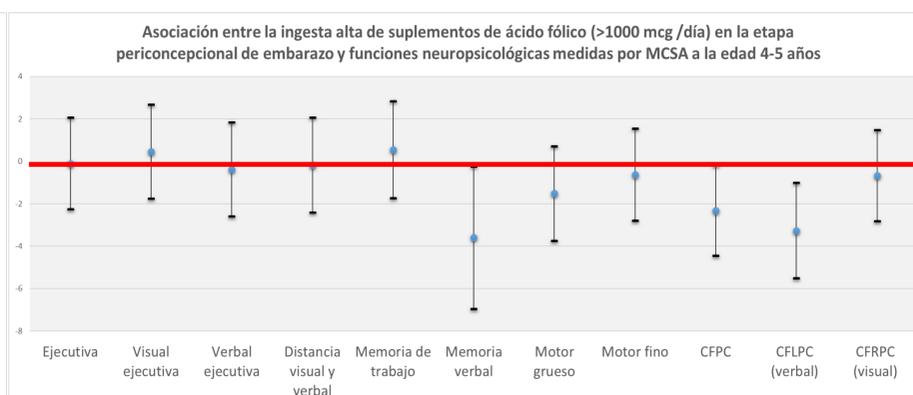
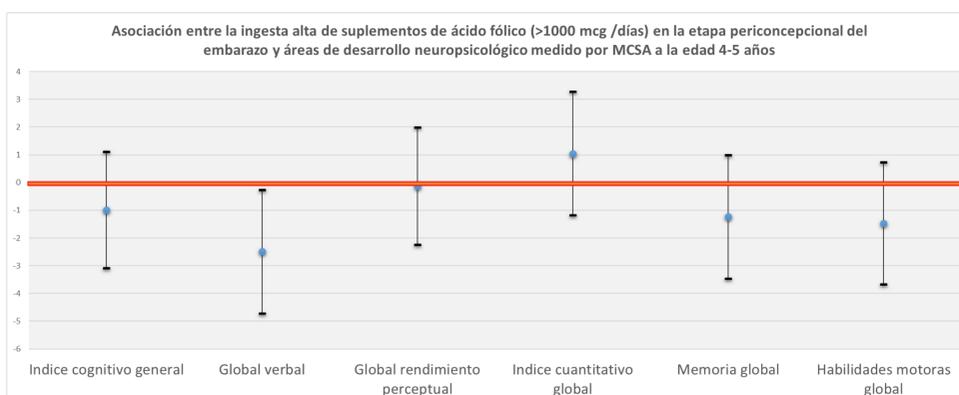
Participaron 1682 embarazadas y sus niños del proyecto INMA. La información sobre el uso de suplementos de AF y la ingesta dietética de folato fue recogida en dos momentos del embarazo entre la semana 10-13 y la 28-32 usando un cuestionario de frecuencia de alimentos previamente validado mientras que la información sobre el desarrollo neuropsicológico a la edad de 4-5 años se recogió en una visita presencial utilizando McCarthy Scale of Children's Abilities. Se realizaron modelos de regresión múltiple para explorar la asociación entre el uso de dosis altas de suplementos de AF y el desarrollo neuropsicológico y para controlar la heterogeneidad entre áreas geográficas se combinaron los resultados utilizando técnicas meta-analíticas.



<http://www.proyectoinma.org/>

## Resultados:

Un tercio de las mujeres tomaron dosis de AF  $\geq 1000\mu\text{g}/\text{d}$  en la etapa periconcepcional. El uso de estas dosis se asoció de forma negativa con un peor desarrollo verbal global ( $\beta = -2.49$ ; 95% CI: -4.71, -0.27), en memoria verbal ( $\beta = -3.59$ ; 95% CI: -6.95, -0.23), en la función del cortex posterior ( $\beta = -2.31$ ; 95% CI: -4.45, -0.18), y en la función del cortex posterior izquierdo ( $\beta = -3.26$ ; 95% CI: -5.51, -1.01).



Al explorar la asociación en el segundo período, desde el cuarto hasta el séptimo mes, o en todo el embarazo se observó la misma tendencia, pero los resultados no fueron estadísticamente significativos.

## Conclusión:

El uso de dosis altas de suplementos de AF durante la etapa periconcepcional se asocia con un peor desarrollo cognitivo a la edad de 4-5 años. El uso de altas dosis de AF en el embarazo debería de evitarse al menos que exista una preinscripción médica para su uso.

## Financiación:

Red INMA G03/176, CB06/02/0041, FIS 97/0588, 00/0021-2, PI061756, PS0901958, FIS-FEDER 03/1615, 04/1509, 04/1112, 04/1931, 05/1079, 05/1052, 06/1213, 07/0314, 09/02647, FISPI041436, FIS-PI081151, FIS-PI06/0867, FIS-PS09/00090, FIS-PI042018, FIS-PI09 02311, FIS PI11/01007, y FISPI13/02429; CIBER de Epidemiología y Salud Pública, Universidad de Oviedo, La Conselleria de Sanitat Generalitat Valenciana, Generalitat de Catalunya-CIRIT 1999SGR 00241, Departamento de Salud del Gobierno Vasco (2005111093 y 2009111069), y el Gobierno de Guipuzcoa (DFG06/004 y DFG08/001)

## El CIBERESP en el proyecto PREDIMED-PLUS. Algo más que una colaboración

Jesús Vioque

Universidad Miguel Hernández, Fundación ISABIAL-FISABIO, Alicante. CIBERESP, Madrid, España.

**Introducción:** El estudio PREDIMED PLUS es un ensayo multicéntrico aleatorio de intervención ciega para investigar el efecto de una intervención intensiva sobre la pérdida de peso basada en un patrón de Dieta Mediterránea tradicional hipocalórica (MedDiet), la actividad física y una terapia conductual (grupo intervención), frente a consejos sobre Dieta Mediterránea (grupo control) sobre la incidencia de eventos primarios como los principales eventos cardiovasculares (infarto, accidente vascular) y otros eventos secundarios (diabetes, mortalidad total, cáncer) .

**Métodos:** A lo largo de 2013-14, un total de 23 centros distribuidos por la geografía española, iniciaron el proceso de reclutamiento y aleatorización y tras contactar con 9677 participantes potenciales, lograron aleatorizar un total de 6,874 participantes que cumplían los criterios: ser hombre entre 55-75 años o mujer entre 60-75 años con un índice de masa corporal elevado (27-40 kg/m<sup>2</sup>) y con al menos 3 criterios de síndrome metabólico, además de otros criterios de inclusión y exclusión como por ejemplo no sobrepasar a priori en la muestra final un 25% de diabéticos (28% finalmente). Los participantes del grupo control reciben el material escrito y las recomendaciones dietéticas de 14 puntos de la escala MedDiet sin restricción usada en el Estudio PREDIMED y los del grupo intervención una recomendación de MedDiet tradicional basada en una escala similar pero de 17 puntos y con restricción calórica.

**Resultados:** Tras dos años de seguimiento (mediana de seguimiento de 1.9 años), la tasa de retención ha sido del 85%. Se han publicado ya dos artículos y remitido varios a publicar de tipo descriptivos o transversales basados en los datos recogidos basalmente, en los que se muestran que una mayor actividad física y una menor prevalencia de conductas sedentarias se asocian inversamente a obesidad, Diabetes y algunos componentes del síndrome metabólico (obesidad abdominal y HDL baja). Asimismo, se ha elaborado un artículo tipo *Cohort Profile* recién remitido al *International Journal of Epidemiology*, y se ha podido evaluar el efecto de la intervención tras el primer año de seguimiento en un estudio piloto basado en un grupo de participantes (n=626) en los que se ha podido observar el efecto beneficioso de la intervención tanto el índice de masa corporal y la circunferencia de cintura, como en varios marcadores cardiometabólicos (artículo en revisión). Las publicaciones están disponibles en [www.predimedplus.com/publicaciones/](http://www.predimedplus.com/publicaciones/). Información más detallada del estudio PREDIMED PLUS se puede encontrar en la web [www.predimedplus.com](http://www.predimedplus.com). En la actualidad hay 4 grupos participantes de CIBERESP que son centros reclutadores (Grupos 6, 16, 44, 56). No se ha estimado la solicitud de una acción estratégica lo que creo una situación de desventaja respecto a la consideración de otros CIBERS.

**Financiación:** European Research Council (Advanced Research Grant 2013-2018; 340918) granted to MAM-G, the Spanish Ministry of Health - Instituto de Salud Carlos III (ISCIII) for the periods 2014-2016, 2015-2017, 2017-2019 and 2018-2020, through the Fondo de Investigación para la Salud (FIS), which is co-funded by the European Regional Development Fund (four coordinated FIS grants, including the following projects: PI13/00673, PI13/00492, PI13/00272, PI13/01123, PI13/00462, PI13/00233, PI13/02184, PI13/00728 PI13/01090 PI13/01056, PI14/01722, PI14/00636, PI14/00618, PI14/00696, PI14/01206, PI14/01919, PI14/00853), by a Recercaixa grant 2013 (2013ACUP00194), by a grant from the Consejería de Salud de la Junta de Andalucía (PI0458/2013), and a SEMERGEN grant. None of these funding sources plays any role in the design, collection, analysis, or interpretation of the data or in the decision to submit manuscripts for publication.

# INDICADORES PARA EVALUAR E INCENTIVAR LA CALIDAD ASISTENCIAL EN EL ÁMBITO DE LAS ARTROPLASTIAS: ¿SIRVEN PARA TODO?

Arias J (1,2,3), Serra-Sutton V (1,2), Marinelli M (1), Martínez O (1), Pons JMV (1,2), Espallargues M (1,4)

(1) Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), (2) CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), (3) Instituto de Investigación Biomédica (IBIOMED), Universidad de León, (4) Red de Investigación en Servicios de Salud en Enfermedades Crónicas (REDISSEC)

## Antecedentes y Objetivos

Para evaluar, incentivar y mejorar la calidad asistencial de los centros que realizan intervenciones complejas como son las artroplastias existen diferentes estrategias (monitorización interna de centros, evaluación externa -registros- o pago por desempeño). En este marco, se plantean como objetivos:

- Monitorizar la calidad asistencial de los centros que realizan artroplastias.
- Medir su desempeño.
- Valorar su inclusión en contratos con proveedores.
- Incluir en futuras evaluaciones del impacto de estos sistemas de contratación.

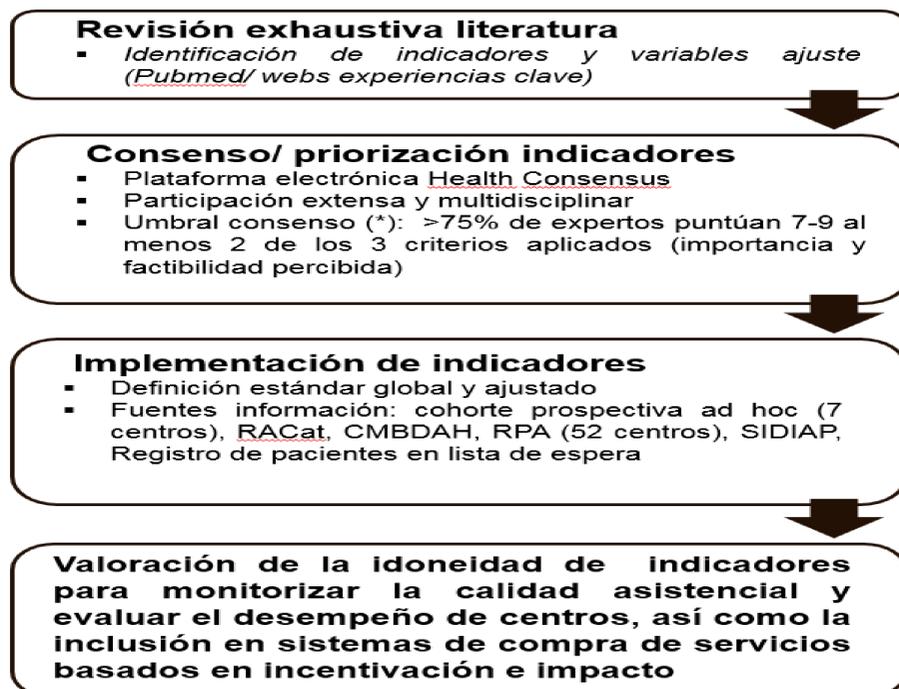
## Resultados

Se observó variabilidad en los pacientes intervenidos entre 2005 y 2012 en los 52 centros de Cataluña. En 10 indicadores se detectaron diferencias en el desempeño de los centros, destacando “el tiempo hasta la intervención en fracturas de cadera” (rango: 0,5-0,9) o “el fallo temprano de la prótesis” (rango: 0,1-0,4). En el caso de los indicadores de calidad de vida, se mostraron diferencias no estadísticamente significativas (datos no mostrados en fractura de cadera).

## Conclusiones

Se recomienda la evaluación del desempeño a partir de los indicadores testados, pero no para incentivar a los centros. Los próximos pasos implican confirmar su robustez en una cohorte con 12 años de seguimiento.

## Métodos



Se calcularon 13 indicadores a partir de datos del Registro de Artroplastias de Cataluña (RACat), Conjunto Mínimo Básico de Datos al alta hospitalaria (CMBDAH), Registro de Pacientes Asegurados (RPA), Sistema de Información para la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP), Registro de Lista de Espera y una cohorte de calidad de vida. Se estandarizaron los indicadores al global de Cataluña (estándar de referencia: 1) y calcularon intervalos de confianza al 95%. Se describieron las características de los pacientes y el porcentaje de centros que presentaron valores iguales, superiores e inferiores al estándar en términos de significación estadística para cada indicador.

**Tabla.** Cumplimiento con el estándar global de calidad asistencial de los 52 centros que realizan artroplastias de cadera (cuando el motivo de intervención es fractura) en el proyecto de Cataluña en relación al grupo de indicadores de proceso y resultado implementados

Título indicador breve	Número de centros hospitalarios según nivel de cumplimiento con el estándar global de calidad				Total centros participantes	Volumen de eventos en el numerador del indicador
	Con valores mejores al estándar	Con valores peores que el estándar	Con valores igual que el estándar			
	total centros	total centros	total centros	(centros con "0" eventos)		
<b>Seguridad clínica</b>						
-Complicaciones generales post-operatorias hasta el alta (I1)	0	13	38	(18)	52	105
-Mortalidad hospitalaria 30 días (I2)	0	12	39	(11)	52	115
-Mortalidad hospitalaria hasta 90 días (I3)	0	18	33	(5)	52	317
-Fallo temprano de prótesis (antes 1 año)(I4)	0	6	45	(22)	52	89
<b>Eficiencia</b>						
-Estancia hospitalaria media (I5)	15	15	21	--	52	--
<b>Efectividad clínica</b>						
-Riesgo de revisión prótesis a los 3 años (I6)	0	7	43	(22)	52	120
-Riesgo de revisión prótesis a los 5 años (I7)	0	8	43	(21)	52	125
<b>Atención centrada pacientes</b>						
-Tiempo del paciente en lista de espera (I8)	7	9	20	--	52	--
-Tiempo hasta la intervención (en fractura de cadera)(I9)	28	8	14	--	52	--
<b>Estado de salud</b>						
-Mortalidad post-operatoria a partir de los 90 días (I10)	1	29	21	(3)	52	1.186

# Impacto de las políticas de copago farmacéutico sobre la no iniciación en función del nivel de renta en Cataluña

Aznar-Lou I<sup>1,2</sup>, Fernández A<sup>2,3</sup>, Gil-Girbau M<sup>1,4</sup>, Peñarrubia-Maria M<sup>2,5</sup>, Serrano-Blanco A<sup>1,2</sup>, Sabés-Figuera R<sup>2</sup>, Moreno-Peral<sup>6</sup>, Fajó-Pascual M<sup>7</sup>, Rubio-Valera M<sup>1,2,4</sup> (i.aznar@pssjd.org; @PRISMAresearch)

## Introducción

España, y concretamente Cataluña, ha sido escenario de la implantación de distintas medidas de copago en los últimos años. Entre finales del 2011 y principios del 2013 se han vivido cuatro escenarios distintos de copago farmacéutico en Cataluña (pensionistas libres de pago, “euro por receta” indiscriminado, “euro por receta” y copago en base a renta, copago en base a renta; Figura 1).

La no iniciación (no retirar un nuevo tratamiento prescrito) es un comportamiento poco estudiado<sup>1</sup> pero prevalente en atención primaria (8-22 %) <sup>2</sup>.

## Objetivo

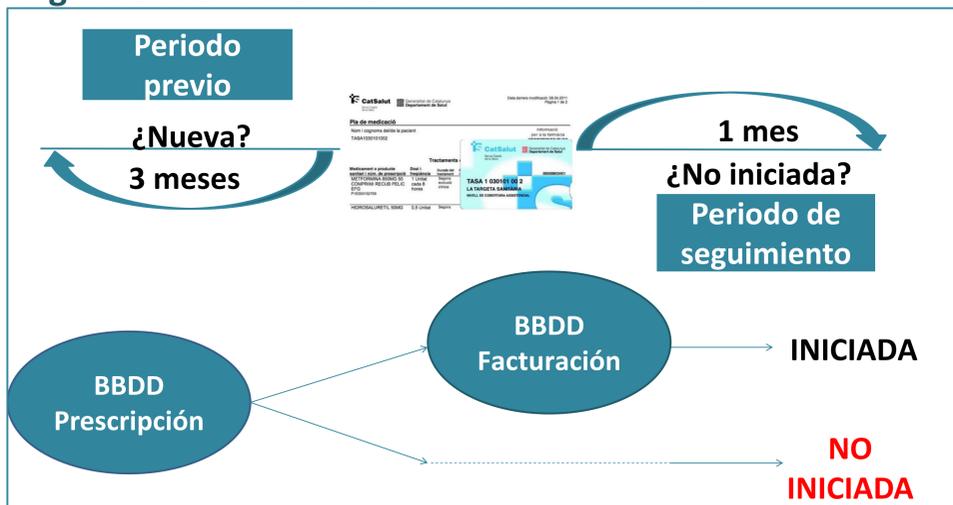
Evaluar el impacto de las políticas de copago farmacéutico sobre la no iniciación en función de las características socioeconómicas de la población.

## Metodología

Estudio observacional longitudinal (enero del 2011 hasta junio del 2014) a partir de los sistemas de información de atención primaria de Cataluña (SIDAP). Se incluyeron todos aquellos pacientes del sistema público de atención primaria que recibió una nueva prescripción de los grupos farmacológicos más prescritos y/o costosos en el sistema sanitario catalán.

La variable no iniciación se creó a partir del cruce de datos de prescripción y facturación (Figura 2). Se calculó la prevalencia semanal de no iniciación y se determinaron las diferencias entre los distintos escenarios de copago.

Figura 2. Definición de variable no iniciación



## Resultados (Figura 3)

- Los primeros meses del estudio la no iniciación se mantenía estable.
- Meses antes de la introducción del copago fijo (“euro por receta”) se produjo un efecto anticipación que disminuyó la no iniciación.
- El euro por receta impactó considerablemente en la población pensionista y en la población con rentas muy bajas.
- La introducción del copago fijo fue acompañada por un incremento de la no iniciación en la población pensionista y en activos con rentas bajas durante las semanas siguientes a la implantación de la medida.
- La no iniciación disminuyó en la población en situación de pobreza tras la suspensión del copago fijo y, especialmente, con la modificación del co-seguro que garantizó acceso libre de copago en esta población.
- Tras la suspensión del copago fijo y la modificación (introducción, en el caso de pensionistas) del co-seguro la no iniciación retornó a valores iniciales a excepción de la población en situación de pobreza (disminución) y la población pensionista (incremento).

## Conclusiones

Incluso medidas de copago fijo de “baja intensidad” pueden generar desigualdades en el acceso sanitario. El efecto de anticipación aumenta los costes a corto plazo generados por la no iniciación. Una reducción del grado de copago puede tener un efecto protector antes la no iniciación y tener efectos positivos a medio (largo) plazo. Debería valorarse el impacto clínico que estas políticas tienen a largo plazo.

Figura 1. Escenarios de copago en Cataluña (2011-2014)

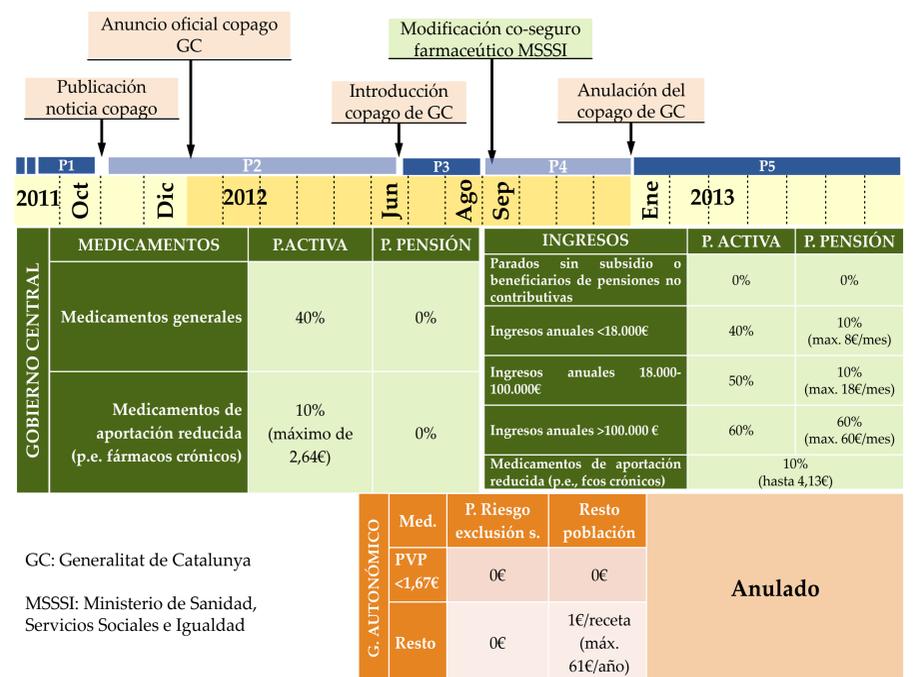
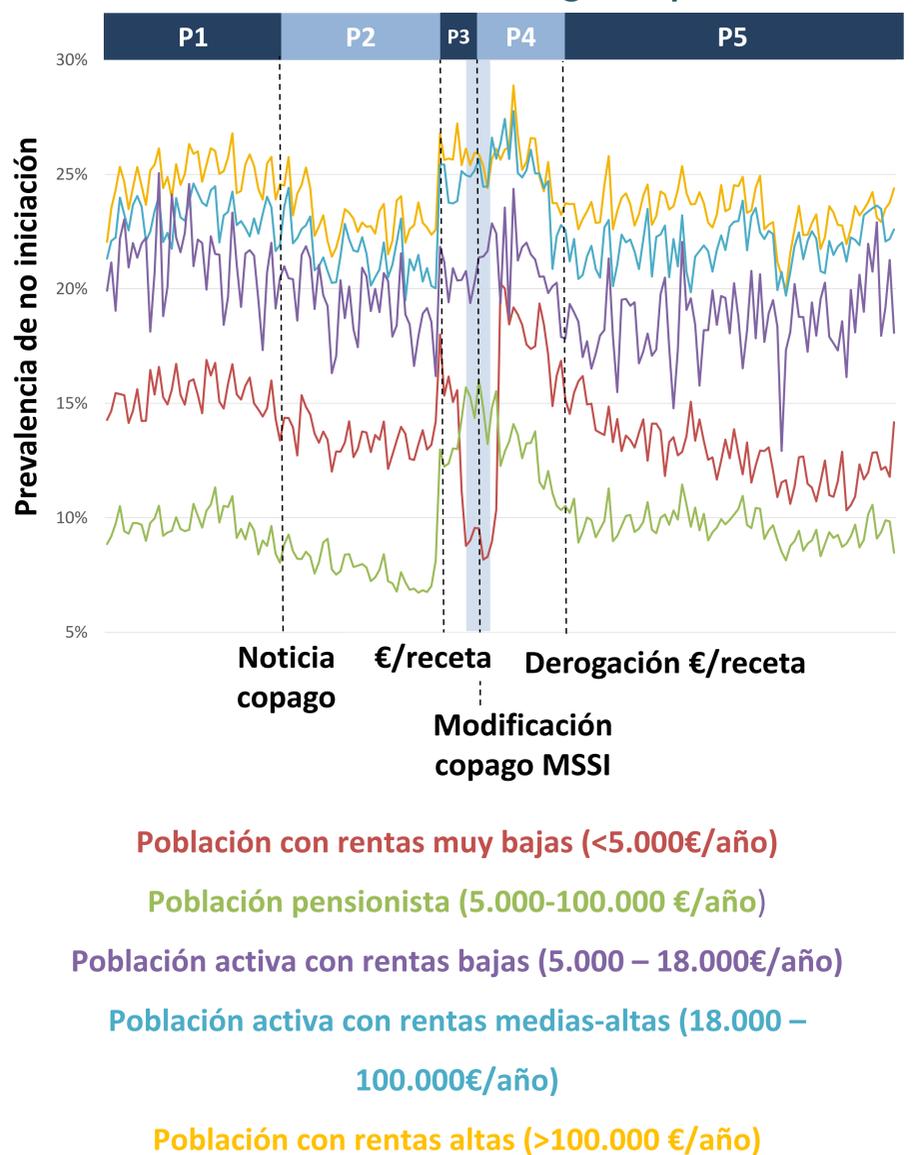


Figura 3. Variación de no iniciación según el perfil de renta



## Jornada Científica CIBERESP 2018



## Bibliografía

- Aznar, I., Fernández, A., Gil-Girbau, M., Fajó-Pascual, M., Moreno-Peral, P., Peñarrubia-Maria, M.T., Serrano-Blanco, A., Sánchez-Niubó, A., March-Pujol, M.A., Jové, A.M., Rubio-Valera, M., 2017. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. Br. J. Clin. Pharmacol. 83, 1328–1340.
- Aznar-Lou, I., Fernández, A., Gil-Girbau, M., Sabés-Figuera, R., Fajó-Pascual, M., Peñarrubia-Maria, M.T., Serrano-Blanco, A., Moreno-Peral, P., Sánchez-Niubó, A., March-Pujol, M., Rubio-Valera, M., 2017. Initial Medication Non-Adherence: Impact on use of healthcare services and productivity losses. Br. J. Gen. Pract. 31 July 2017

# Empleo informal y estado de salud en el Estado español

Montero-Moraga JM<sup>1</sup>, Benavides FG<sup>2,3,4</sup>, López-Ruiz M<sup>2,3,4</sup>.

<sup>1</sup>UD Medicina Preventiva y Salud Pública PSMar-UPF-ASPB <sup>2</sup>CIBERESP <sup>3</sup>CISAL-UPF <sup>4</sup>IMIM

## Antecedentes / Objetivos

➤ **Empleo informal** asociado a peores resultados en salud en países de renta media o baja. Su **estudio en Europa es todavía escaso**, con mediciones heterogéneas, y pocos estudios que aborden su relación con el estado de salud.

### ➤ Objetivos:

- 1) Realizar una descripción socio-demográfica de los distintos perfiles de empleo.
- 2) Valorar la **relación entre perfiles de empleo** y el **estado de salud percibido**.

## Métodos

➤ Estudio transversal basado en la **VII Encuesta Nacional de Condiciones de Trabajo de España (2011)**. Muestra de 8060 personas de 16 a 65 años ocupadas en actividades no agrícolas.

➤ **Variable principal: perfiles de empleo** (según su situación laboral y tipo de contrato):

- Personas asalariadas con cobertura a la Seguridad Social y contrato indefinido (más formal)
- Personas asalariadas con cobertura a la Seguridad Social y contrato temporal
- Personas autónomas sin asalariadas
- Personas asalariadas sin cobertura a la Seguridad Social y sin contrato (más informal)

➤ **Análisis estadístico:**

- 1) Descripción socio-demográfica.
- 2) Cálculo de las razones de prevalencia (RP) de mal estado de salud percibido para los perfiles de empleo, mediante regresiones de Poisson con varianza robusta. Ajuste sucesivo por edad y clase social ocupacional. Estratificación por sexo.

## Resultados

Tabla 1. Descripción de la muestra – número y porcentaje – según perfiles de empleo. VII ENCT (2011).

	Asal. SS/ indefinido	Asal. SS/ temporal	Pers. Autónomas	Asal. no SS/ no cont
<b>Mujeres</b>				
<b>Edad</b>				
16 a 30 años	305 (11,5)	<b>176 (26,2)</b>	39 (9,9)	<b>38 (24,1)</b>
31 a 50 años	1713 (64,4)	424 (63,2)	220 (55,1)	88 (56,1)
51 a 65 años	643 (24,2)	71 (10,5)	140 (35,0)	31 (19,8)
<b>Nacionalidad</b>				
Española	2464 (92,6)	566 (84,7)	366 (91,6)	106 (68,0)
Otra nacionalidad	196 (7,4)	<b>102 (15,3)</b>	34 (8,4)	<b>50 (32,0)</b>
<b>Ocupación</b>				
Directoras y gerentes	78 (2,9)	2 (0,2)	13 (3,4)	1 (0,6)
Profesionales de ciencia	592 (22,3)	138 (20,6)	80 (20,0)	7 (4,6)
Profesionales nivel medio	121 (4,6)	24 (3,5)	33 (8,3)	0 (0)
Pers. apoyo administrativo	652 (24,5)	115 (17,2)	22 (5,5)	6 (3,8)
Pers. servicio y comercio	549 (20,6)	167 (25,0)	<b>157 (39,3)</b>	9 (5,9)
Artesanas de artes mecánicas	56 (2,1)	18 (2,6)	9 (2,2)	5 (3,2)
Operadoras de máquinas	82 (3,1)	20 (3,0)	8 (2,1)	1 (0,5)
Ocupaciones elementales	208 (7,8)	70 (10,4)	17 (4,2)	14 (8,9)
Empleo de hogar	148 (5,5)	48 (7,1)	22 (5,6)	<b>104 (66,9)</b>
Personal de restauración	175 (6,6)	69 (10,3)	38 (9,5)	9 (5,6)
<b>Total</b>	<b>2661 (100)</b>	<b>671 (100)</b>	<b>400 (100)</b>	<b>156 (100)</b>
<b>Hombres</b>				
<b>Edad</b>				
16 a 30 años	294 (10,3)	<b>190 (30,1)</b>	43 (6,9)	<b>21 (34,2)</b>
31 a 50 años	1807 (63,5)	360 (56,9)	400 (63,4)	35 (55,7)
51 a 65 años	745 (26,2)	83 (13,1)	188 (29,7)	6 (10,2)
<b>Nacionalidad</b>				
Española	2638 (92,7)	535 (84,8)	581 (92,2)	45 (71,6)
Otra nacionalidad	207 (7,3)	<b>96 (15,2)</b>	49 (7,8)	<b>18 (28,4)</b>
<b>Ocupación</b>				
Directores y gerentes	135 (4,7)	10 (1,6)	34 (5,4)	0 (0)
Profesionales de ciencia	364 (12,8)	72 (11,3)	102 (16,1)	5 (7,4)
Profesionales nivel medio	253 (8,9)	35 (5,6)	62 (9,9)	5 (7,7)
Pers. apoyo administrativo	361 (12,7)	36 (5,7)	9 (1,4)	1 (1,7)
Pers. servicio y comercio	357 (12,5)	66 (10,4)	119 (18,9)	8 (12,9)
Artesanos de artes mecánicas	604 (21,2)	219 (34,5)	<b>166 (26,3)</b>	<b>27 (43,6)</b>
Operadores de máquinas	453 (15,9)	79 (12,6)	89 (14,1)	5 (8,4)
Ocupaciones elementales	180 (6,3)	55 (8,7)	17 (2,6)	3 (5,5)
Empleo de hogar	11 (0,4)	4 (0,7)	2 (0,3)	2 (3,4)
Personal de restauración	128 (4,5)	57 (9,0)	31 (4,9)	6 (9,3)
<b>Total</b>	<b>2846 (100)</b>	<b>633 (100)</b>	<b>631 (100)</b>	<b>63 (100)</b>

\*Valores perdidos: en mujeres 3 para nacionalidad, en hombres 4 para nacionalidad.

Tabla 2. Prevalencias y razones de prevalencias (RP) de mal estado de salud percibida según perfiles de empleo. VII ENCT, 2011.

	Poor health prevalence	Unadjusted PR (95% CI)	Model 1 PR (95% CI)	Model 2 PR (95% CI)	Model 3 PR (95% CI)	Model 4 PR (95% CI)
<b>Women</b>						
Employee SS/ permanent	21,3	1	1	1	1	1
Employee SS/ fixed-term	19,5	0,91 (0,77-1,08)	1,02 (0,86-1,22)	1,02 (0,86-1,21)	1,01 (0,85-1,20)	0,95 (0,80-1,14)
Self-employed	21,8	1,04 (0,85-1,28)	0,98 (0,80-1,20)	0,91 (0,74-1,11)	0,91 (0,74-1,11)	1,02 (0,69-1,52)
Employee not SS/ no contract	27,0	1,26 (0,96-1,66)	1,34 (1,02-1,75)*	1,40 (1,07-1,84)*	1,36 (1,04-1,79)*	0,83 (0,46-1,50)
<b>Men</b>						
Employee SS/ permanent	14,2	1	1	1	1	1
Employee SS/ fixed-term	10,7	0,73 (0,57-0,94)*	0,87 (0,68-1,12)	0,85 (0,66-1,09)	0,84 (0,65-1,07)	0,83 (0,64-1,08)
Self-employed	15,4	1,06 (0,86-1,31)	1,03 (0,83-1,27)	0,97 (0,78-1,19)	0,97 (0,78-1,20)	0,90 (0,60-1,35)
Employee not SS/ no contract	11,9	0,89 (0,44-1,78)	1,08 (0,53-2,19)	1,09 (0,54-2,20)	1,07 (0,53-2,14)	0,92 (0,43-1,97)

Model 1 adjusted by age. Model 2 adjusted by age and fit with family or social commitments. Model 3 adjusted by age, occupational social class and fit with family or social commitments. Model 4 adjusted by age, occupational social class, fit with family or social commitments and ergonomic and psychosocial risk factors.

SS: affiliated to the social security system; PR: Prevalence Ratio; CI: Confidence Interval; \*: p<0.05

## Conclusiones

A diferencia de otros estudios (países de renta media o baja) **no se encontraron diferencias significativas** entre los perfiles de empleo respecto a la percepción de la salud.

- **Desigualdades de género** en salud encontradas según (in)formalidad en el empleo:
  - **Mujeres:** el empleo de hogar en mujeres migradas podría explicar la peor salud encontrada, que desaparece al ajustar por las condiciones de trabajo.
  - **Hombres:** Ninguna asociación encontrada.
- La **cobertura sanitaria universal** y otros **sistemas de protección social** pueden estar **amortiguando** las posibles desigualdades en salud.
- Necesidad de **mejorar las condiciones de empleo y trabajo** en el empleo de hogar, con enfoque interseccional de género y status migratorio.

# Encuesta sobre el grado de conocimiento de los protocolos de transfusión masiva en hospitales de España (PI16/01134)

G. Urrútia<sup>1</sup>, D. Arroyo<sup>2</sup>, P. Paniagua<sup>3</sup>, A. Candela<sup>4</sup>, M. Rincón<sup>5</sup>, E. Cánovas<sup>6</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau. CIBERESP, Barcelona

<sup>2</sup>Unidad de Bioestadística. Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria (IRYCIS). CIBERESP, Madrid

<sup>3</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

<sup>4</sup>Servicio de Anestesiología y Reanimación. Hospital Universitario Ramón y Cajal, Madrid

<sup>5</sup>Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

<sup>6</sup>Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Institut d'Investigació Biomèdica Sant Pau, Barcelona

La hemorragia masiva (HM) constituye una situación de urgencia vital que se asocia con una elevada morbi-mortalidad y un elevado consumo de recursos. Se ha reportado que la disponibilidad e implantación de un protocolo de transfusión masiva (PTM), además de mejorar y homogeneizar la atención clínica dispensada, se asocia también a una disminución de la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes así como de la transfusión de componentes sanguíneos.

En el contexto de un proyecto de investigación en centros hospitalarios españoles sobre la implementación de los PTM, se ha realizado una encuesta online a profesionales de la salud para evaluar el grado de conocimiento de los PTM.

Para ello, se incluyeron un total de 283 profesionales de la salud (77 enfermeras y 206 médicos) de 3 centros hospitalarios, representantes de los distintos estamentos profesionales y ámbitos asistenciales potencialmente implicados en el manejo de un episodio de HM. La encuesta constaba de 20 preguntas agrupadas en varios apartados: i) logística y organización, ii) activación/desactivación del protocolo, iii) contenido/conservación de los componentes sanguíneos, iv) prescripción/administración y v) petición de analíticas, además de 6 preguntas más sobre la experiencia personal en el manejo de las transfusiones masivas.

Figura 1

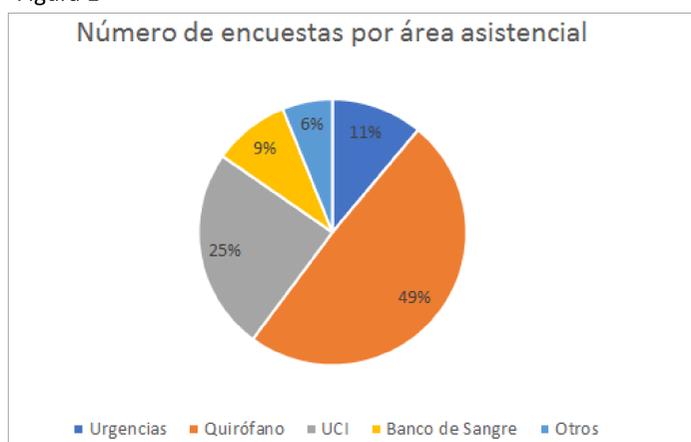
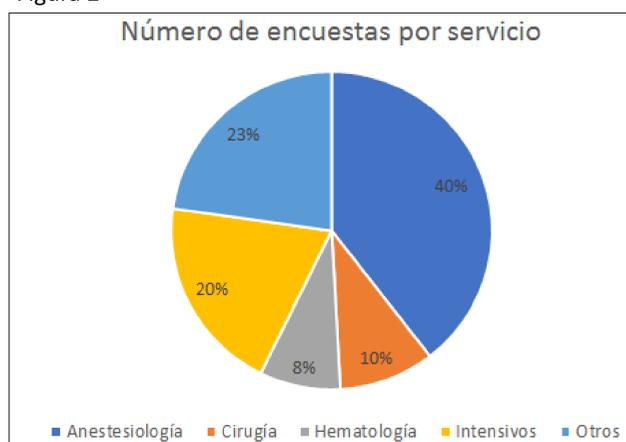


Figura 2



## Resultados

Contestaron la encuesta un número de profesionales similar en cada centro, mayoritariamente médicos (72%). Por área asistencial la más frecuente fue la quirúrgica (Figura 1; 49%) y por servicio, el de anestesiología (Figura 2; 40%).

Figura 3



No hubo diferencias relevantes entre médicos y enfermeras. El porcentaje menor de aciertos se dio en los servicios médicos (10,3%) y el mayor en Cirugía Cardíaca (16,1%).

La media global de preguntas correctas fue de 13,3 (rango 0 a 20). Solamente el 11,3% de los profesionales acertaron <50% de las preguntas (Figura 3).

Tabla 1

% aciertos	Nº preguntas
<25%	0
25-50%	3
51-75%	11
76-100%	6

Tabla 2

Sección (Nº preguntas)	% de aciertos	Media de aciertos	DS	Mín.	Máx.
1. Logística y organización (7)	64%	4,46	1,44	0	7
2. Activación/desactivación del protocolo (4)	78%	3,12	0,93	0	4
3. Contenido/conservación de los componentes sanguíneos (4)	55%	2,18	1,05	0	4
4. Prescripción/administración (3)	58%	1,75	0,99	0	3
5. Petición de analíticas (2)	87%	1,74	0,53	0	2

Tres preguntas obtuvieron <50% de aciertos y 6 más del 75% (Tabla 1).

Las secciones de la encuesta que obtuvieron menos aciertos fueron las relacionadas con el contenido/conservación de los componentes sanguíneos y con la prescripción/administración de tratamiento farmacológico (Tabla 2).

El análisis de los errores permitirá diseñar estrategias informacionales específicas que permitan una mejor implantación de los PTM.

1. Bawazeer M, et al. Compliance with a massive transfusion protocol (MTP) impacts patient outcome. Injury. 2015 Jan;46(1):21-8.

2. Rossaint R, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Critical Care. 2016;20:100.

3. Llaurà JV, et al. Multidisciplinary consensus document on the management of massive haemorrhage. Med Intensiva. 2015 Nov;39(8):483-504.

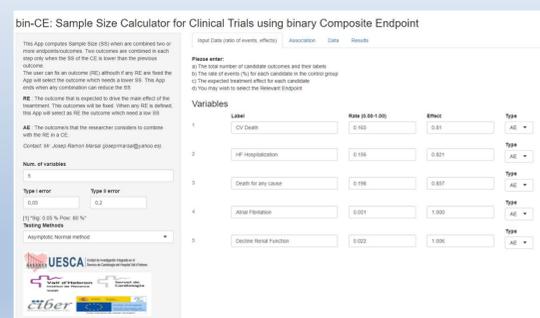
# Bin-CE: una aplicación web para determinar el tamaño de muestra óptimo en ensayos clínicos con “Composite Endpoints”

Josep Ramon Marsal<sup>1</sup>, Aida Ribera<sup>1</sup>, Maria Teresa Fernández<sup>1</sup>, Gerard Oristrell<sup>1</sup>, Jose Ignacio Pijoan<sup>2</sup>, Ignacio Ferreira-González<sup>1</sup>.  
 1: Unidad de Epidemiología del Servicio de Cardiología del Vall d’Hebron. CIBERESP. 2: Unidad de Epidemiología Clínica del HU Cruces/Biocruces

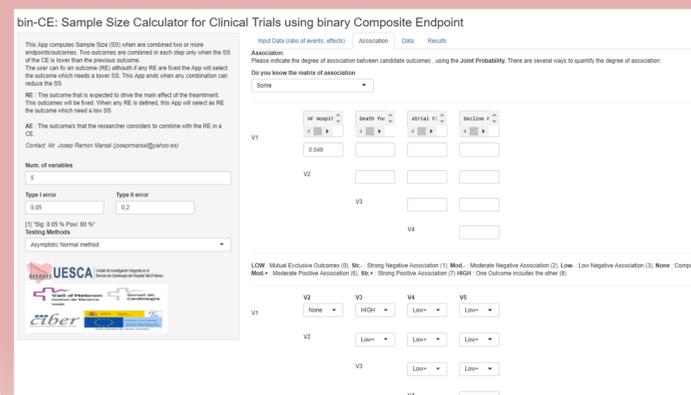
- Estimar el tamaño de muestra requerido (TMR) cuando utilizamos un Composite Endpoint (CE) no es trivial.
- Definimos un CE binario como la unión de dos o más eventos binarios en un único evento o variable de resultado.
- El TMR depende de la **prevalencia**, el **efecto** de cada evento combinado y del **grado de asociación** entre ellos.
- Presentamos **Bin-CE** una herramienta libre (<https://uesca-apps.shinyapps.io/bincep/>) que selecciona, a partir de un grupo de eventos candidatos a ser combinados, el CE que optimiza el TMR a partir de tres pasos:
  - **PASO1:** Determinar la **prevalencia** y el **efecto** de cada uno de los  $n$  eventos candidatos.
  - **PASO2:** Determinar el **grado de asociación** entre cada par de variables. **Bin-CE** permite introducir la probabilidad conjunta de cada par de eventos o bien una aproximación semi-paramétrica en el caso de ser desconocido el grado de asociación. En dicha aproximación se debe especificar: la dirección de la asociación (positiva o negativa) y su intensidad (máxima, alta, moderada o baja). Se pueden incluir eventos no correlacionados o independientes.
  - **PASO3:** Determinación de las posibles combinaciones de eventos incluidos en el CE y obtención de los gráficos de reducción del TMR en cada iteración de **Bin-CE**. También se grafica como varía el efecto y la incidencia del evento combinado en cada una de las iteraciones.
- Se ilustra el uso de **Bin-CE** a partir de los datos del ensayo clínico PARADIGM-HF con 5 eventos candidatos a combinarse.

**Bin-CE** estima la combinación óptima de eventos para minimizar el tamaño de muestra.

**PASO1:** El usuario introduce en **Bin-CE** la prevalencia y el efecto de los 5 eventos considerados



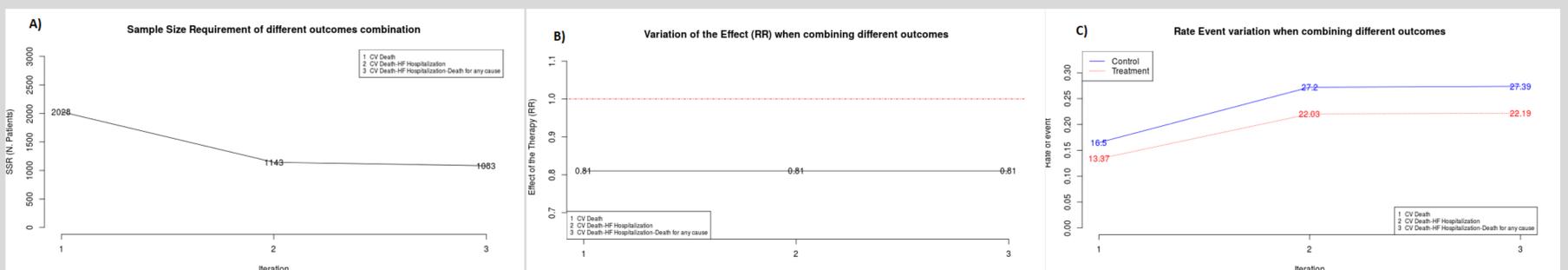
**PASO2:** **Bin-CE** permite definir el grado de asociación a partir de la probabilidad conjunta o bien utilizando una aproximación semiparamétrica.



**PASO3:** **Bin-CE** selecciona el mejor CE combinando 3 eventos. Se consigue reducir el TMR de 2.028 a 1.083 (53,4% del TMR inicial calculado en la publicación), incrementando la incidencia del 16,5% al 27,4% y con un efecto constante.

Input Data (ratio of events, effects)		Association	Data	Results			
Iter	1		Label	Rate	RR	n	%SSR
1	1		CV Death	0.165	0.81	2028	100.00
2	2		CV Death-HF Hospitalization	0.272	0.81	1143	56.36
3	3		CV Death-HF Hospitalization-Death for any cause	0.2739	0.81	1083	53.40

**PASO3:** **Bin-CE** presenta gráfico del TMR, efecto y prevalencia de cada una de las iteraciones



<https://uesca-apps.shinyapps.io/bincep/>

