

COLABORACIÓN ESPECIAL

Recibido: 6 de octubre de 2016
Aceptado: 29 de noviembre de 2016
Publicado: 1 de diciembre 2016

PERSPECTIVA FUTURA DE LA FARMACOEPIDEMIOLOGÍA EN LA ERA DEL “BIG DATA” Y LA EXPANSIÓN DE LAS FUENTES DE INFORMACIÓN

Diego Macías Saint-Gerons (1), César de la Fuente Honrubia (2), Fernando de Andrés Trelles (3) y Ferrán Catalá-López (4,5,6).

(1) División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Madrid. España.

(2) Área de Estabilidad Presupuestaria. Subdirección General de Análisis Presupuestario y Organización Institucional del Sector Público Autonómico. Secretaría General de Coordinación Autonómica y Local. Ministerio de Hacienda y Administraciones Públicas. Madrid. España.

(3) Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

(4) Clinical Epidemiology Program. Ottawa Hospital Research Institute (OHRI). Ottawa. Ontario. Canadá.

(5) Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. Valencia. España.

(6) Departamento de Medicina. Universidad de Valencia/Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA y CIBERSAM. Valencia. España

Financiación: Ninguna.

Conflictos de interés: Ninguno.

RESUMEN

La llegada de nuevos medicamentos al mercado exige muchos años de investigación previa junto con la evaluación continua de sus resultados durante toda la vida del medicamento. Ello justifica la necesidad de la investigación farmacoepidemiológica, entendida como el estudio del uso y los efectos de los medicamentos en grandes poblaciones. En la actualidad, este tipo de investigación parece más factible que nunca, habida cuenta de la expansión que han experimentado de las fuentes de información por la incorporación masiva de datos, (por ejemplo, registros clínicos de pacientes o historia clínica electrónica). No obstante, ante el entusiasmo que suscita el “Big Data”, se debe tener en cuenta el riesgo de sobreinformación, de evidencia fragmentada y que su naturaleza mayoritariamente observacional está sujeta a sesgos y confusión. La utilización de los métodos epidemiológicos en este escenario se antoja fundamental para su análisis. En definitiva, el manejo y aprovechamiento de estas fuentes de información en expansión para generar información útil constituye el próximo desafío para la aplicación de los métodos de investigación en la farmacoepidemiología moderna.

Palabras clave: Farmacoepidemiología, Sistemas de registros, Prescripción de medicamentos, Informática médica, Historia clínica.

ABSTRACT**Future Perspective of Pharmacoepidemiology in the “Big Data Era” and the Growth of Information Sources**

The arrival of new drug into the market requires many years of previous research along with the need of continuous evaluation throughout the lifetime of the drug. This warrants pharmacoepidemiological research which may be defined as the study of the use and the effects of drugs in large populations. Nowadays, this type of research seems more feasible thanks to the massive expansion of the information sources and data (e.g. clinical patient registries, electronic medical records). However, there is a risk of information overload, fragmented evidence and given the enthusiasm aroused by the “Big Data”, it must be emphasized that its nature is mainly observational, and therefore subject to bias and confusion. The application of epidemiological methods in this scenario seems essential for any analysis. In short, the management and use of these data sources to generate useful information expansion is the next challenge for the application of research methods in modern pharmacoepidemiology.

Key words: Pharmacoepidemiology, Registries, Big data, Real World Data, Prescription Drugs, Medical Informatics, Medical Records

Correspondencia

Diego Macías Saint-Gerons
División de Farmacoepidemiología y Farmacovigilancia
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)
Calle Campezo 1
Edificio 8
28022 Madrid
España
dmacias.sg@gmail.com

Cita sugerida: Macías Saint-Gerons D, de la Fuente Honrubia C, de Andrés Trelles F, Catalá-López F. Perspectiva futura de la farmacoepidemiología en la era del “Big data” y la expansión de las fuentes de información. Rev Esp Salud Pública. 2016;Vol.90: 1 de diciembre e1-e7.

INTRODUCCIÓN

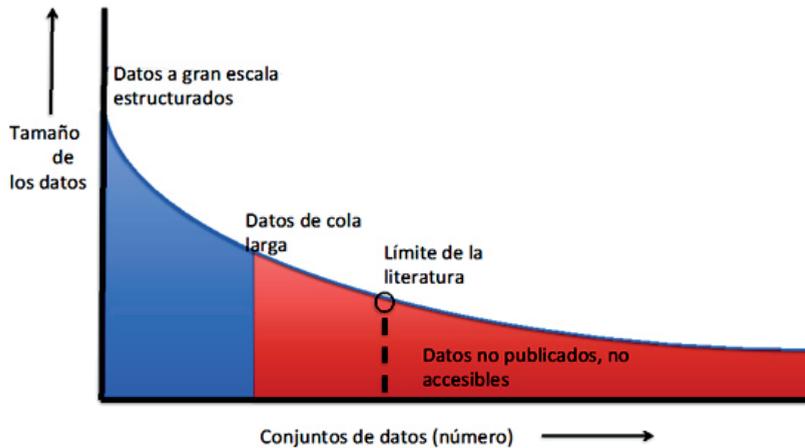
La llegada de nuevos medicamentos al mercado exige muchos años de investigación previa junto con la necesidad de evaluar sus resultados durante toda la vida del medicamento y ello justifica la necesidad de la investigación farmacoepidemiológica, entendida como el estudio del uso y los efectos de los medicamentos (beneficiosos o adversos) en grandes poblaciones. En la actualidad, este tipo de investigación parece más factible que nunca por el crecimiento exponencial de las fuentes de datos con potencial uso en investigación biomédica. El concepto “Big data”, traducido como “datos masivos” o “datos a gran escala”, ha sido acuñado por la ciencia computacional para describir una tecnología basada en la utilización de grandes conjuntos de datos para su conversión en información útil para diversos propósitos⁽¹⁾. Los datos a gran escala pueden estar formados por datos genéticos, médicos, ambientales, económicos, geográficos o datos procedentes de las redes sociales y de comunicación que, en su mayor parte, no existían hace una década⁽²⁾. En ciencia, los datos bien estructurados y homogéneos representan una pequeña parte de los datos disponibles ya que existen muchos otros datos no estructurados “de cola larga”, es decir innumerables conjuntos dispersos de datos generados a partir de estudios pequeños que representan una parte importante del conocimiento científico (figura 1)⁽³⁾. La parte mayoritaria de los datos que forman el “Big data” son de tipo observacional, también conocidos actualmente como “datos de la vida real”.

REGISTROS DE MEDICAMENTOS

Al albor de la expansión de las fuentes de datos, en nuestro país se están creando múltiples registros de pacientes, sistemas estructurados que utilizan métodos observacionales para la recogida de datos homogéneos (clínicos o de otro tipo) para la evaluación de resultados en una población definida por su enfermedad, condición clínica o exposición, con fines científicos, clínicos o reguladores predefinidos⁽⁴⁾.

Cuando se diseñan para el estudio de la utilización de medicamentos o sus efectos –beneficiosos o adversos–, podrían ser considerados registros farmacoepidemiológicos. Los registros adoptan la forma de estudios “de campo” para la obtención de datos primarios de manera prospectiva. No es infrecuente que en el momento de su creación los registros no presenten objetivos formales, más allá de la adquisición de datos (o colecciones de muestras) para su exploración por estudios posteriores, por lo que el tamaño muestral o el tiempo de seguimiento puede ser indeterminado. Esto hace que los registros farmacoepidemiológicos puedan ser fácilmente utilizados con fines espurios o promocionales y por este motivo deben ser objeto de mayor regulación por las autoridades sanitarias respecto a otras investigaciones^(5,6). Cabe destacar que un número creciente de estos registros farmacoepidemiológicos están promovidos por la industria farmacéutica –a veces por requerimiento de las agencias reguladoras– y por tanto su continuidad está sujeta a su interés ya que es quien lo financia. En este tipo de registros se reclutan cohortes de sujetos expuestos al medicamento del que es titular la compañía farmacéutica y frecuentemente no existe un grupo comparador (por ejemplo, cohortes de sujetos expuestos al tratamiento estándar o a otros tratamientos alternativos) lo que imposibilita la inferencia causal. Por este motivo son preferibles los “registros de enfermos” centrados en la enfermedad y que incluyen datos de la totalidad de los tratamientos utilizados en la práctica clínica habitual. La creación de registros requiere recursos económicos notables en relación con las muestras discretas de pacientes que son capaces de reclutar y, si bien pueden recabar datos muy precisos o de gran interés (como los resultados centrados en el paciente), su potencial está limitado al estudio de los efectos más evidentes –de mayor magnitud o más frecuentes–. Además, se debe tener en cuenta las consideraciones legales y éticas para su realización. Los registros deben cumplir la normativa específica vigente en España^(7,8) y someterse a la consideración del Comité de Ética de la Investigación

Figura 1
Representación esquemática de los datos "de cola larga".



Modificado a partir Ferguson AR, Nielson JL, Cragin MH, Bandrowski AE, Martone ME. Big data from small data: data-sharing in the 'long tail' of neuroscience. *Nat Neurosci.* 2014;17(11):1442-7⁽⁹⁾

con medicamentos (CEIm). Se debe velar por el cumplimiento de la normativa vigente en materia de confidencialidad y protección de datos^(9,10) y, si fuese el caso, con lo dispuesto en la normativa para el tratamiento y almacenamiento de muestras biológicas^(11,12).

Por tanto, antes de la creación de registros se deberían valorar estos aspectos⁽¹³⁾, en especial el potencial para la convergencia con otros registros existentes –utilización de conjuntos de variables comunes y métodos de medida equiparables–. Los registros de pequeño tamaño sin capacidad de convergencia con otros sistemas de información generan evidencia transitoria e insuficiente (datos fragmentados y dispersos).

BASES DE DATOS DE HISTORIA CLÍNICA ELECTRÓNICA

En sanidad, la fuente principal de información asistencial es la historia clínica electrónica que es muy utilizada en estudios farmacoepidemiológicos. Es previsible que a medida que se complete la informatización de las consultas y las historias clínicas, las ba-

ses de datos informatizadas que se basan en la historia clínica electrónica, puedan nutrirse de un número cada vez mayor de pacientes. Así, en Estados Unidos, datos recientes indican que se ha duplicado la utilización de la historia clínica electrónica⁽¹⁾. En España, a finales del año 2016 se encontraban integradas en el sistema de historia clínica electrónica la totalidad de comunidades autónomas (CCAA) y se disponía de información clínica de más de 35 millones de personas⁽¹⁴⁾. Los sistemas basados en historia clínica electrónica de las comunidades autónomas se han utilizado con éxito para la investigación clínica y epidemiológica^(15,16). Además, existen en nuestro país diversas bases de datos concebidas para la realización de estudios farmacoepidemiológicos a partir de datos de historias clínicas electrónicas. Por ejemplo, la base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP)⁽¹⁷⁾ y la base de datos del Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud (IACS)⁽¹⁸⁾, en Cataluña y Aragón respectivamente, son bases de datos con cobertura regional. También se encuentra la Base de datos

para la Investigación Farmacoepidemiológica en Atención Primaria (BIFAP). Esta es una base de datos informatizada financiada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) que cuenta con la participación de 9 CCAA⁽¹⁹⁾. Además de la historia clínica electrónica existen otras fuentes de datos de salud que pueden resultar coalescentes y que son de gran importancia en salud pública, como el registro nacional de mortalidad, el registro de altas hospitalarias y los registros regionales cáncer⁽²⁰⁾. No obstante, para la utilización de estos datos con fines de investigación es preciso que esta información sea incorporada a cohortes o bases de datos ya estructuradas para el análisis epidemiológico⁽²⁾. La incorporación además, de otras fuentes de información de carácter no sanitario, como el nivel de renta o el nivel educativo, podría añadir variables de mucho valor para la realización de estudios farmacoepidemiológicos en el futuro.

Por otra parte, cada vez es más frecuente la colaboración entre instituciones para el desarrollo de estudios conjuntos en distintas bases de datos informatizadas de distintos países o regiones de un mismo país, que tienen como resultado estudios con muestras muy grandes que aumentan la potencia estadística del estudio y permiten analizar la consistencia de los resultados⁽²¹⁻²³⁾. Esta tendencia hacia los estudios en múltiples bases de datos puede que siga una evolución similar a la que, en las últimas décadas, han experimentado los ensayos clínicos, que han pasado de ser mayoritariamente unicéntricos a ser multicéntricos. Además, recientemente se ha propuesto la utilización de las bases de datos de historias clínicas electrónicas para la realización de ensayos clínicos pragmáticos aleatorizados. En este tipo de “estudios híbridos” se asigna el tratamiento de forma aleatoria, como sucede en los Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECA), pero el seguimiento de los pacientes se lleva a cabo a través de la historia clínica y sigue el curso de la práctica clínica habitual como en los estudios observacionales. Este tipo de estudios es factible cuando existen

dos o más tratamientos aceptados de uso común en la práctica clínica pero se desconoce cuál de ellos es más beneficioso. Uno de los primeros estudios de este tipo se realizó en Reino Unido mediante una base de datos de historias clínicas electrónicas de atención primaria para comparar la eficacia de la simvastatina respecto a la atorvastatina en pacientes con hipercolesterolemia y alto riesgo cardiovascular⁽²⁴⁾.

Como factores limitantes para la expansión, implementación y utilización de la información en bases de datos informatizadas se podrían mencionar: 1) la falta de un identificador único reduce la capacidad para enlazar las distintas fuentes de información biomédica; 2) la complejidad de las técnicas para la organización y codificación de datos no estructurados; 3) la necesidad de recursos económicos para sufragar los costes de desarrollo y mantenimiento de los sistemas electrónicos para la gestión clínica; 4) las incertidumbres en torno a la seguridad de los datos y sobre la cesión o venta de los datos a empresas privadas; 5) los obstáculos de tipo político así como la inexistencia de estructuras a nivel suprarregional (o supranacional) con capacidad para centralizar (y compartir) datos que permitan la investigación conjunta en las regiones (o países).

OTRAS FUENTES DE DATOS. ACCESO Y TRANSPARENCIA

En los últimos tiempos se están llevando a cabo mega-ensayos clínicos (o *big trials*), que incluyen a decenas de miles de pacientes seguidos durante largos periodos⁽²⁵⁾. Los datos de ECA bien realizados y reportados son una fuente muy valiosa de datos homogéneos estructurados de gran calidad, siempre que sean accesibles. Por ello, se están desarrollando numerosas iniciativas para potenciar el acceso abierto a las publicaciones y a los datos procedentes de estudios científicos⁽²⁶⁾. En este sentido cabría destacar el anuncio reciente de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) para el acceso a los datos de los

ensayos clínicos con medicamentos⁽²⁷⁾. Por otra parte, en la última revisión de la declaración de Helsinki se establece que todos los estudios clínicos (ECA y observacionales) deben registrarse en una base de datos con acceso público antes de su inicio y se deben publicar los resultados indicando las filiaciones, financiación y conflictos de interés⁽²⁸⁾. La existencia de bases de datos para el registro de estudios, como el Registro Español de estudios clínicos (REec) en España⁽²⁹⁾ o el registro de estudios farmacoepidemiológicos del *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* (ENCePP) en Europa⁽³⁰⁾, pueden ser de utilidad para la localización de estudios clínicos con medicamentos y para la obtención de información resumida, aunque no permiten el acceso a los protocolos completos de los estudios ni a los datos resultantes de la investigación. Por otra parte, las revistas científicas que utilizan procesos rigurosos de revisión por pares, adoptando las guías de publicación⁽³¹⁾, políticas de transparencia⁽³²⁾ y que publican en acceso abierto el texto completo de los artículos facilitan el acceso a la información, contribuyendo a reducir “el límite de la literatura” (figura 1). Además las revistas que limitan la publicidad o material promocional por parte de las compañías farmacéuticas previenen los posibles conflictos de interés en el proceso editorial para la publicación de estudios farmacoepidemiológicos evitándose, además, otras distorsiones⁽³³⁾. También es reseñable la existencia de iniciativas como el proyecto *open research data pilot* que facilitará el acceso a repositorios de datos procedentes de los proyectos incluidos en el Programa Marco Horizonte 2020 (H2020)⁽³⁴⁾. En España se han puesto en marcha iniciativas similares como la red española sobre datos de investigación en abierto MAREDATA, que promueve la difusión de los datos de investigación y producción científica para que sea compartida y conocida⁽³⁵⁾.

Compartir los datos mejora la transparencia, disminuye los sesgos de publicación y facilita la comprobación de los resultados de investigación a partir de la reutilización de los datos por terceras partes, previniendo fraudes^(3,36,37).

En conclusión, puede que estemos ante un cambio de paradigma en la investigación en ciencias de la salud, de una investigación clásica basada en la extrapolación de los hallazgos obtenidos en muestras discretas, a la investigación basada en el estudio de grandes muestras poblacionales⁽³⁸⁾. Sin embargo, se debe tener en cuenta el riesgo de sobreinformación, de evidencia fragmentada y, ante el entusiasmo que suscita el “Big Data”, es importante subrayar que el *petabyte* de la vida real no está en condiciones de sustituir a la evidencia experimental que proporcionan los ECA⁽³⁹⁾, que en la actualidad constituye la única manera fiable para la evaluación de las intervenciones de salud. La utilización de los métodos epidemiológicos en este escenario se antoja fundamental para el análisis del “Big Data” cuya naturaleza es mayoritariamente observacional y, por tanto, sujeta al sesgo y la confusión^(2,40). Además, las técnicas metanalíticas pueden ser cada vez más importantes en la síntesis de la evidencia creciente.

El manejo y aprovechamiento de estas fuentes de información en expansión para generar información útil constituye el próximo desafío para la aplicación de los métodos de investigación en la farmacoepidemiología moderna.

BIBLIOGRAFÍA

1. Murdoch TB, Detsky AS. The inevitable application of big data to health care. *JAMA*. 2013;309(13):1351-2.
2. Khoury MJ, Ioannidis JP. Medicine. Big data meets public health. *Science*. 2014;346(6213):1054-5.
3. Ferguson AR, Nielson JL, Cragin MH, Bandrowski AE, Martone ME. Big data from small data: data-sharing in the ‘long tail’ of neuroscience. *Nat Neurosci*. 2014;17(11):1442-7.
4. Registries for Evaluating Patient Outcomes: A User’s Guide. 3rd Edition. Glicklich RE, Dreyer NA. Agency for Healthcare Research and Quality U.S. Department of Health and Human Services. Rockville. Maryland. Disponible en: <https://effectivehealthcare.ahrq.gov/ehc/products/420/1897/registries-guide-3rd-edition-vol-1-140430.pdf>

5. Gale EAM. Post-marketing studies of new insulins: sales or science? *BMJ*. 2012;344.
6. De La Fuente Honrubia C, de Abajo Iglesias FJ, Macías Saint-Gerons D. Los estudios observacionales en España. Perspectiva histórica y situación actual. En: Datos de la vida real en el Sistema Sanitario Español; Fundación Gaspar Casal. Madrid 2016. Disponible en: http://www.fgcasal.org/publicaciones/Datos_de_la_vida_real_SSE_2016.pdf
7. Boletín Oficial del Estado. Orden SAS/3470/2009, de 16 de diciembre, por la que se publican las directrices sobre estudios posautorización de tipo observacional para medicamentos de uso humano. BOE núm 310 de 25 de diciembre de 2009.
8. Boletín Oficial del Estado. Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos, los Comités de Ética de la Investigación con medicamentos y el Registro Español de Estudios Clínicos. BOE núm 307 de 24 de diciembre de 2015.
9. Diario Oficial de la Unión Europea. Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de abril de 2016, relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y por el que se deroga la Directiva 95/46/CE (Reglamento general de protección de datos). DOUE núm 119 de 4 de mayo de 2016.
10. Boletín Oficial del Estado. Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal. BOE núm 298 de 14 de diciembre de 1999.
11. Boletín Oficial del Estado. Ley 14/2007, de 3 de julio, de investigación biomédica. BOE núm 159 de 4 de julio de 2009.
12. Boletín Oficial del Estado. Real decreto 1716/2011, de 18 de noviembre, por el que se establecen los requisitos básicos de autorización y funcionamiento de los biobancos con fines de investigación biomédica y del tratamiento de las muestras biológicas de origen humano, y se regula el funcionamiento y organización del registro nacional de biobancos. BOE núm 290 de 2 de diciembre de 2011).
13. Campillo Artero C. Registros clínicos: recomendaciones prácticas para su creación. *Med Clin (Barc)*. 2011; 136(4):163-6.
14. Gil-Guillen V, Orozco-Beltran D, Redon J, Pita-Fernandez S, Navarro-Pérez J, Pallares V, et al. Rationale and methods of the cardiometabolic Valencian study (Escarval-Risk) for validation of risk scales in Mediterranean patients with hypertension, diabetes or dyslipidemia. *BMC Public Health*. 2010;10:717.
15. Gil Montalbán E, Ortiz Marrón H, López-Gay Lucio-Villegas D, Zorrilla Torrás B, Arrieta Blanco F, Nogales Aguado P. Validez y concordancia de la historia clínica electrónica de atención primaria (AP-Madrid) en la vigilancia epidemiológica de la diabetes mellitus. *Estudio PREDIMERC*. *Gac Sanit*. 2014;28(5):393-6.
16. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Proyecto HCDSNS. Historia Clínica Digital del Sistema Nacional de Salud. Informe de situación 1 de noviembre de 2016 Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/hcdsns/contenidoDoc/home.htm>
17. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, García-Gil Mdel M, Hermosilla E, et al. Base de datos SIDIAP: la historia clínica informatizada de Atención Primaria como fuente de información para la investigación epidemiológica. *Med Clin (Barc)*. 2012;138(14):617-21.
18. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, IACS. Disponible en: <http://www.iacs.aragon.es/awgc/inicio.inicio.do>
19. BIFAP. Base de datos para la investigación farmacoepidemiológica en España. Disponible en: <http://www.bifap.org/quees.php>
20. Evans. SJ. An agenda for UK clinical pharmacology Pharmacoepidemiology. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:6:973-78.
21. Dormuth CR, Hemmelgarn BR, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al. Use of high potency statins and rates of admission for acute kidney injury: multicenter, retrospective observational analysis of administrative databases. *BMJ*. 2013;346:f880.
22. Lipscombe LL, Austin PC, Alessi-Severini S, Blackburn DF, Blais L, Bresee L, et al. Atypical antipsychotics and hyperglycemic emergencies: multicentre, retrospective cohort study of administrative data. *Schizophr Res*. 2014;154(1-3):54-60.
23. Khong TP, de Vries F, Goldenberg JS, Klungel OH, Robinson NJ, Ibáñez L, et al. Potential impact of benzodiazepine use on the rate of hip fractures in five large European countries and the United States. *Calcif Tissue Int*. 2012;91(1):24-31.
24. Staa TP, Goldacre B, Gulliford M, Cassell J, Pirmohamed M, Taweel A, et al. Pragmatic randomised trials using routine electronic health records: putting them to the test. *BMJ*. 2012;344:e55.
25. Yusuf S, Lonn E, Pais P, Bosch J, López-Jaramillo P, Zhu J, et al. Cholesterol Lowering in Intermediate-Risk Persons without Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2016;374(21):2021-31.

26. All Trials Registered/All Results Reported. Disponible en: <http://www.alltrials.net/>
27. European Medicines Agency. Publication of clinical data. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/general/general_content_000555.jsp&mid=WC0b01ac0580607bfa
28. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*. 2013;310(20):2191-4.
29. Registro Español de estudios clínicos (REec). Disponible en: <https://reec.aemps.es/reec/public/web.html>
30. The European Union electronic Register of Post-Authorisation Studies (EU PAS Register). Disponible en: <http://www.encepp.eu/encepp/studiesDatabase.jsp>
31. Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research (equator network). Disponible en: <http://www.equator-network.org/>
32. Catalá-López F, Peiró S, Hutton B, Pérez Andrés C, Moher D. Declaración de transparencia: promoviendo una publicación más completa, honesta y adecuada de los artículos científicos. *Rev Esp Salud Pública* 2014; 88: 181-186.
33. Villanueva P, Peiró S, Librero J, Pereiró I. Accuracy of pharmaceutical advertisements in medical journals. *Lancet*. 2003;361(9351):27-32.
34. Open Research Data Pilot. Disponible en: <https://www.openaire.eu/opendatapilot>
35. Red española sobre datos de investigación en abierto (MAREADATA). Disponible en: <http://maredata.net/>
36. Alexandre-Benavent R, Alonso-Arroyo A, Vidal-Infer A, Catalá-López F. Fomento del acceso público y del uso compartido de los datos brutos procedentes de la investigación médica. *Med Clin (Barc)*. 2015;144(6):283-4.
37. Ebrahim S, Sohani ZN, Montoya L, Agarwal A, Thorlund K, Mills EJ, et al. Reanalyses of randomized clinical trial data. *JAMA*. 2014;312(10):1024-32.
38. Mega JL, Sabatine MS, Antman EM. Population and personalized medicine in the modern era. *JAMA*. 2014;312(19):1969-70.
39. Ioannidis J. Evidence-based medicine has been hijacked: a report to David Sackett. *J Clin Epidemiol*. 2016;73:82-6
40. Hernán MA, Robins JM. Using Big Data to Emulate a Target Trial When a Randomized Trial Is Not Available. *Am J Epidemiol*. 2016;183(8):758-64.