

Los artículos científicos de mayor impacto. ¿Qué nos enseñan?

Carlos Ochoa Sangrador

Javier González de Dios



Madrid del 14 al 16 de Febrero **2019**

16º **congreso** actualización *pediatria*

AEPap Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria

fPS Fundación Pediatría y Salud

Pediatras para y por los niños



Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria



DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Los artículos científicos de mayor impacto.
¿Qué nos enseñan?

Carlos Ochoa Sangrador

El autor no tiene potenciales conflictos de intereses



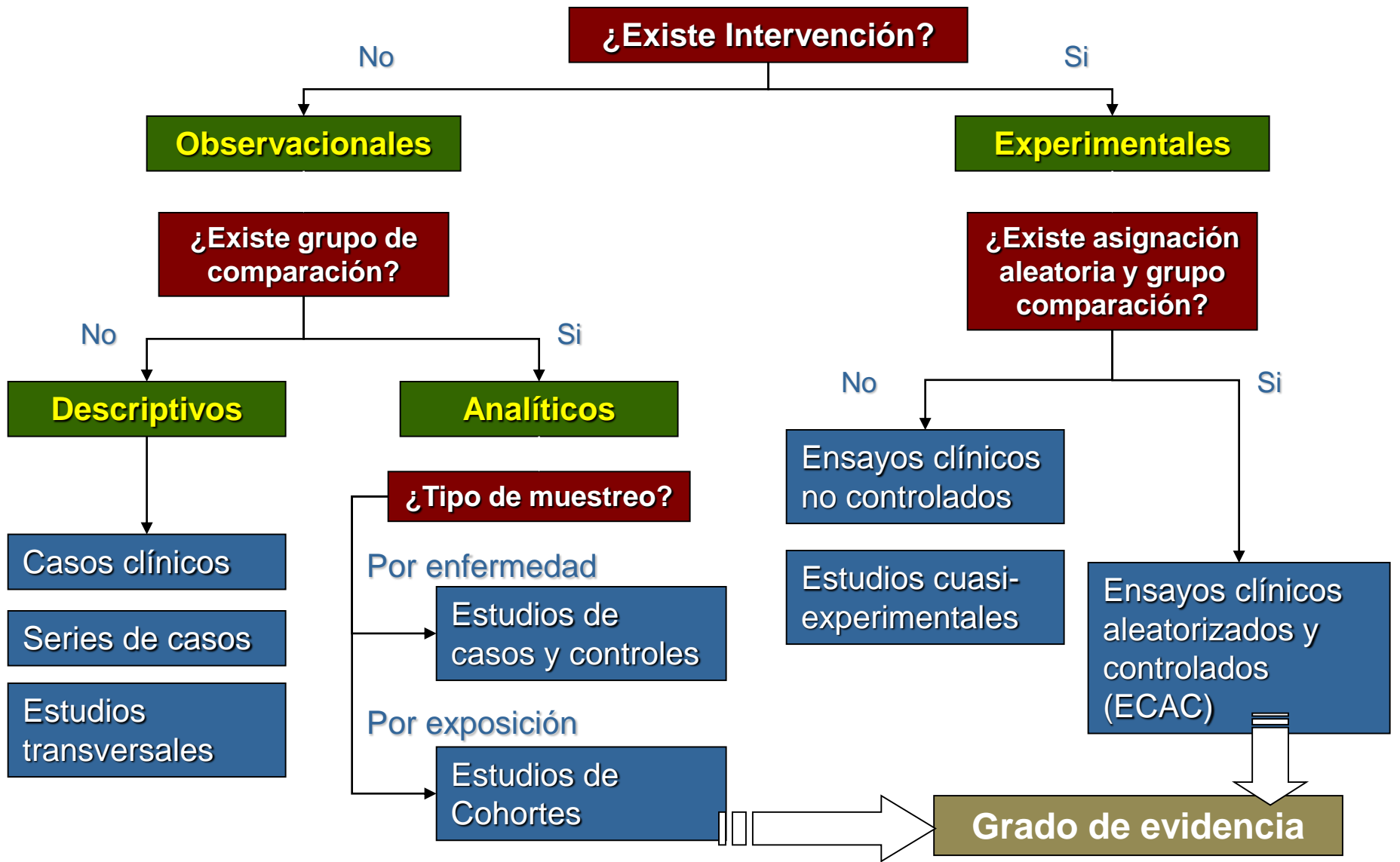
Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas científicas

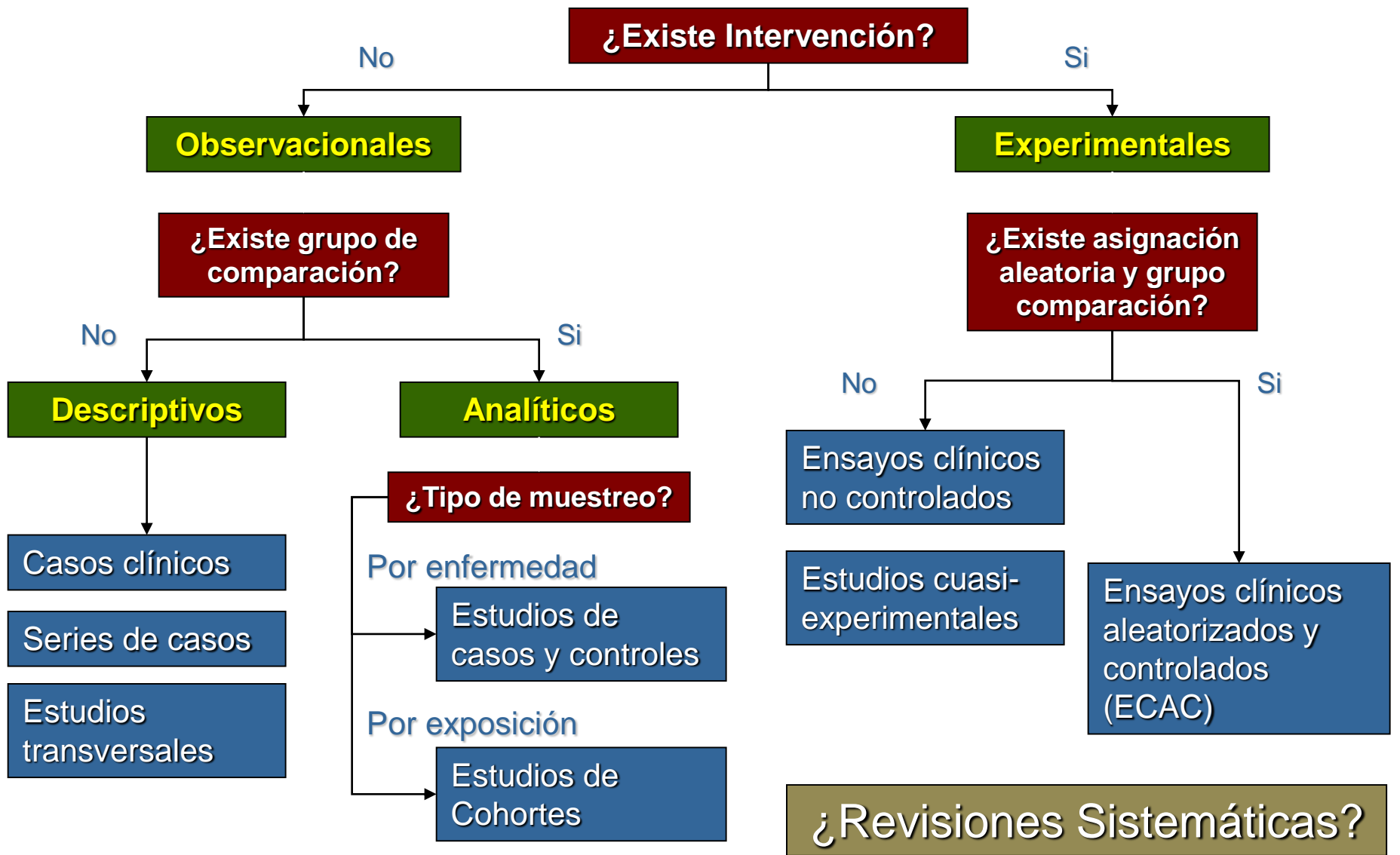
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA



**Los artículos científicos
de mayor impacto.
¿Qué nos enseñan?**

**Carlos Ochoa
Sangrador**



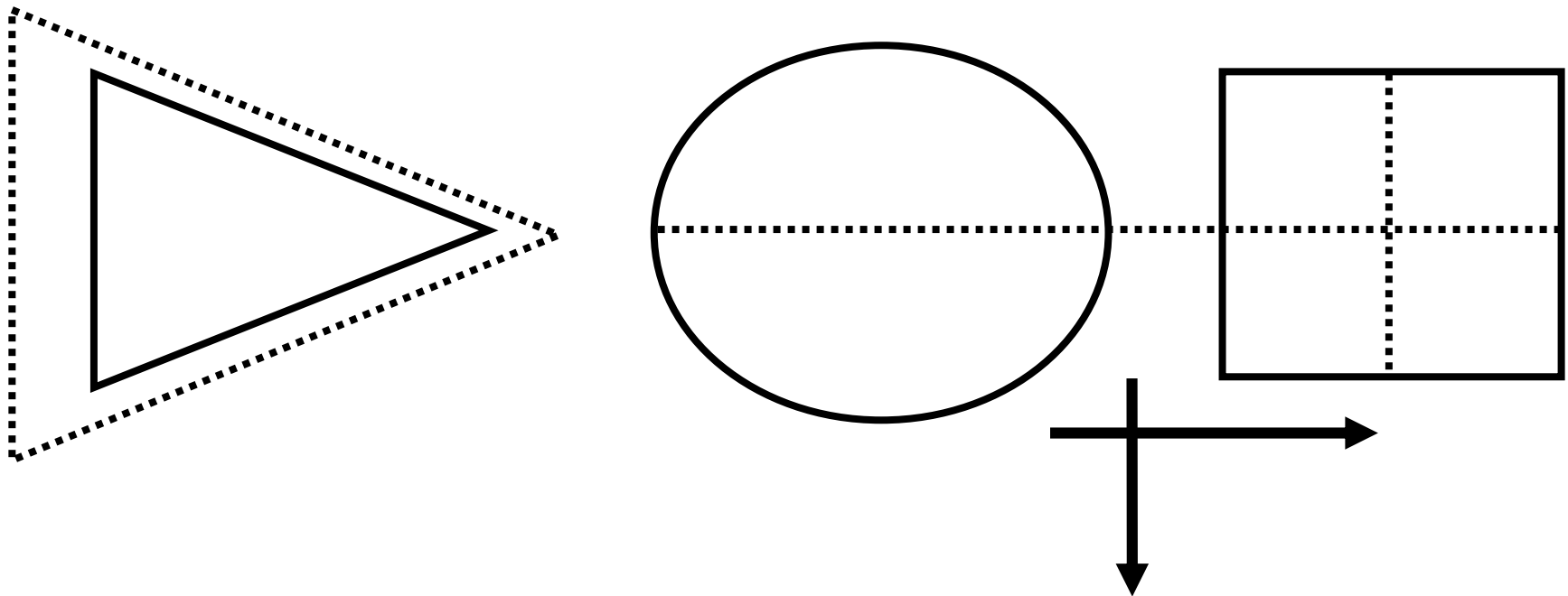


¿Revisiones Sistemáticas?



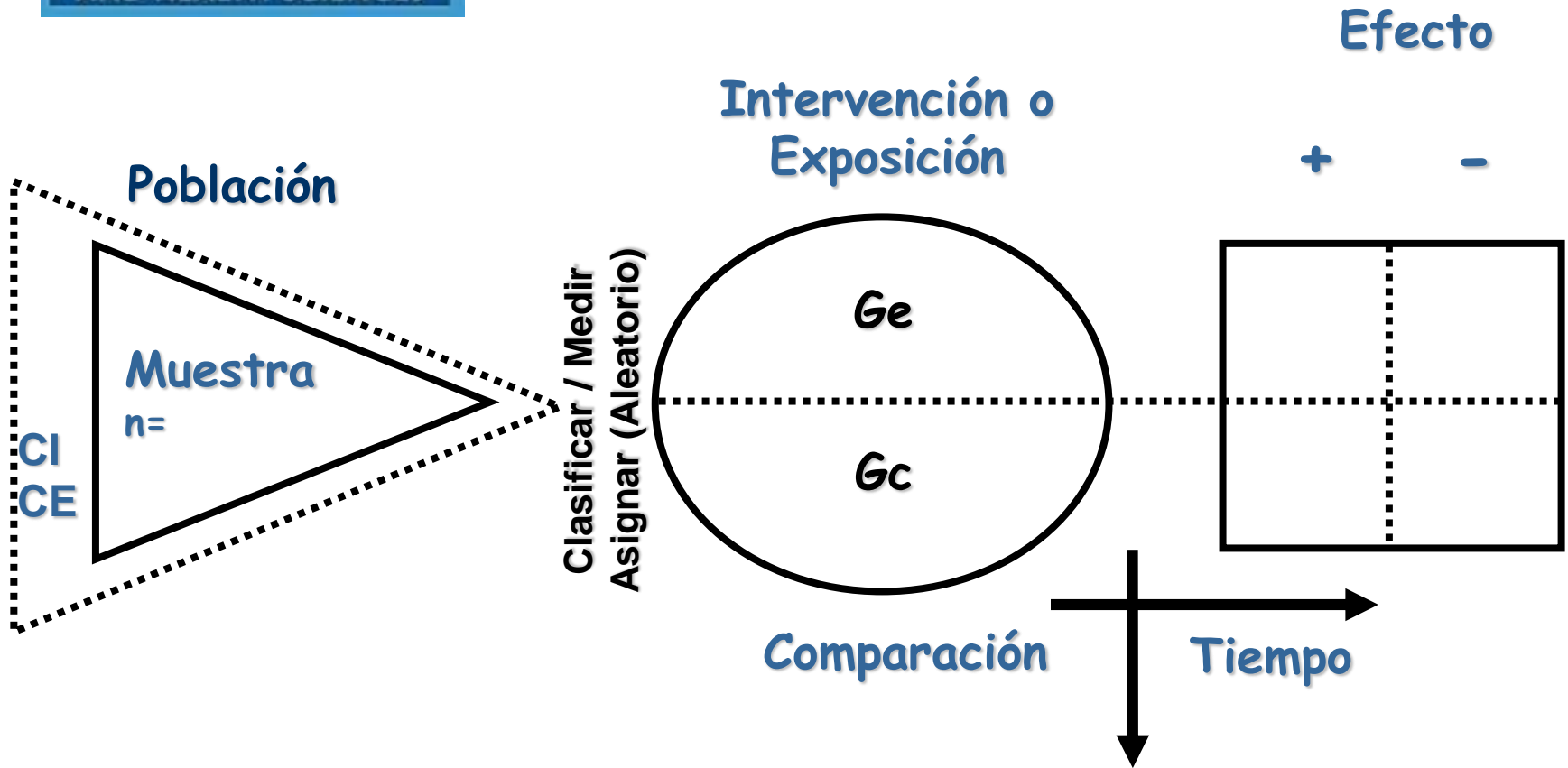
EPIQ team: Rod Jackson

<http://www.fmhs.auckland.ac.nz/soph/depts/epi/epiq/ebp.aspx>



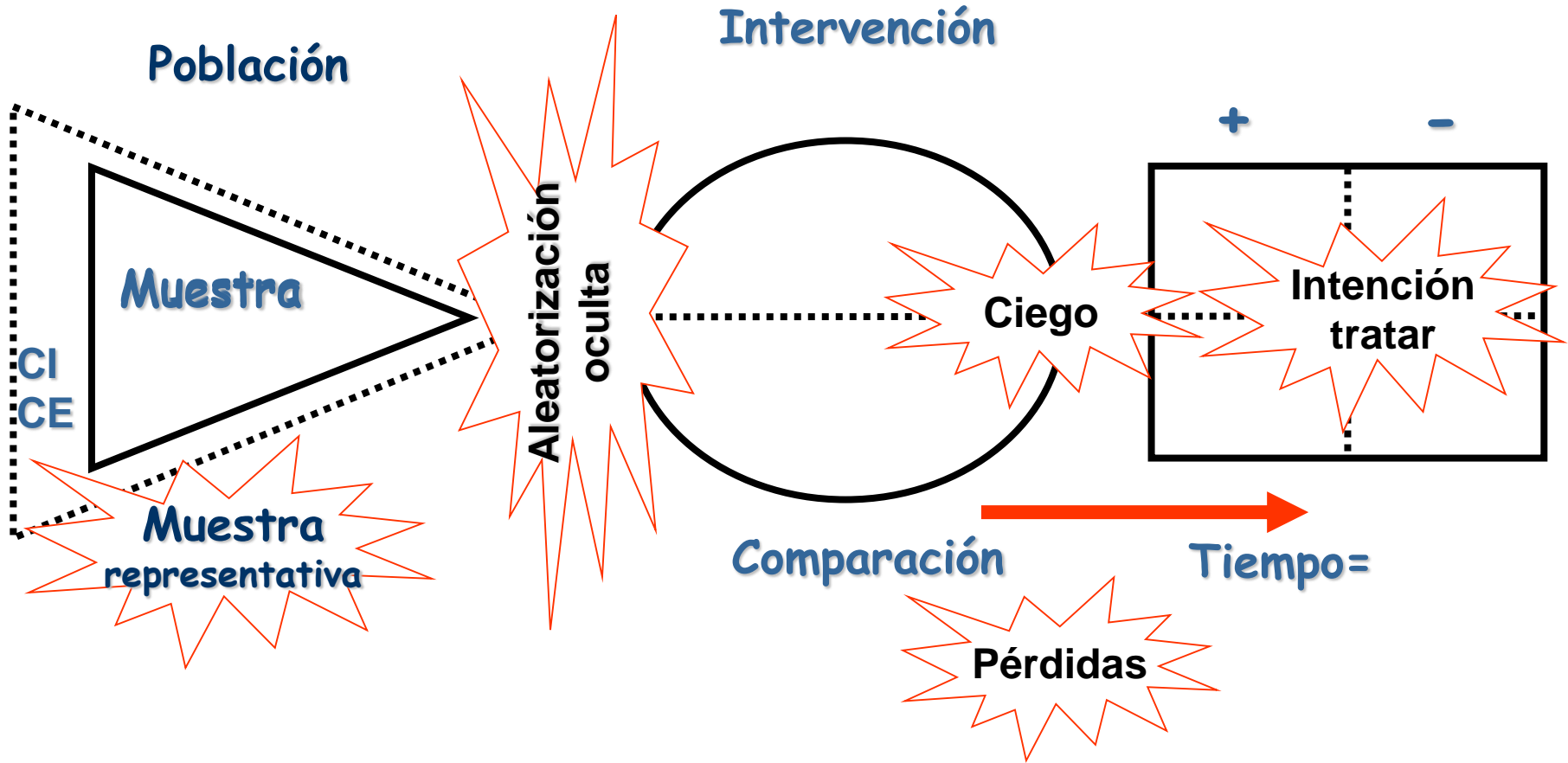
EPIQ team: Rod Jackson

<http://www.fmhs.auckland.ac.nz/soph/depts/epi/epiq/ebp.aspx>

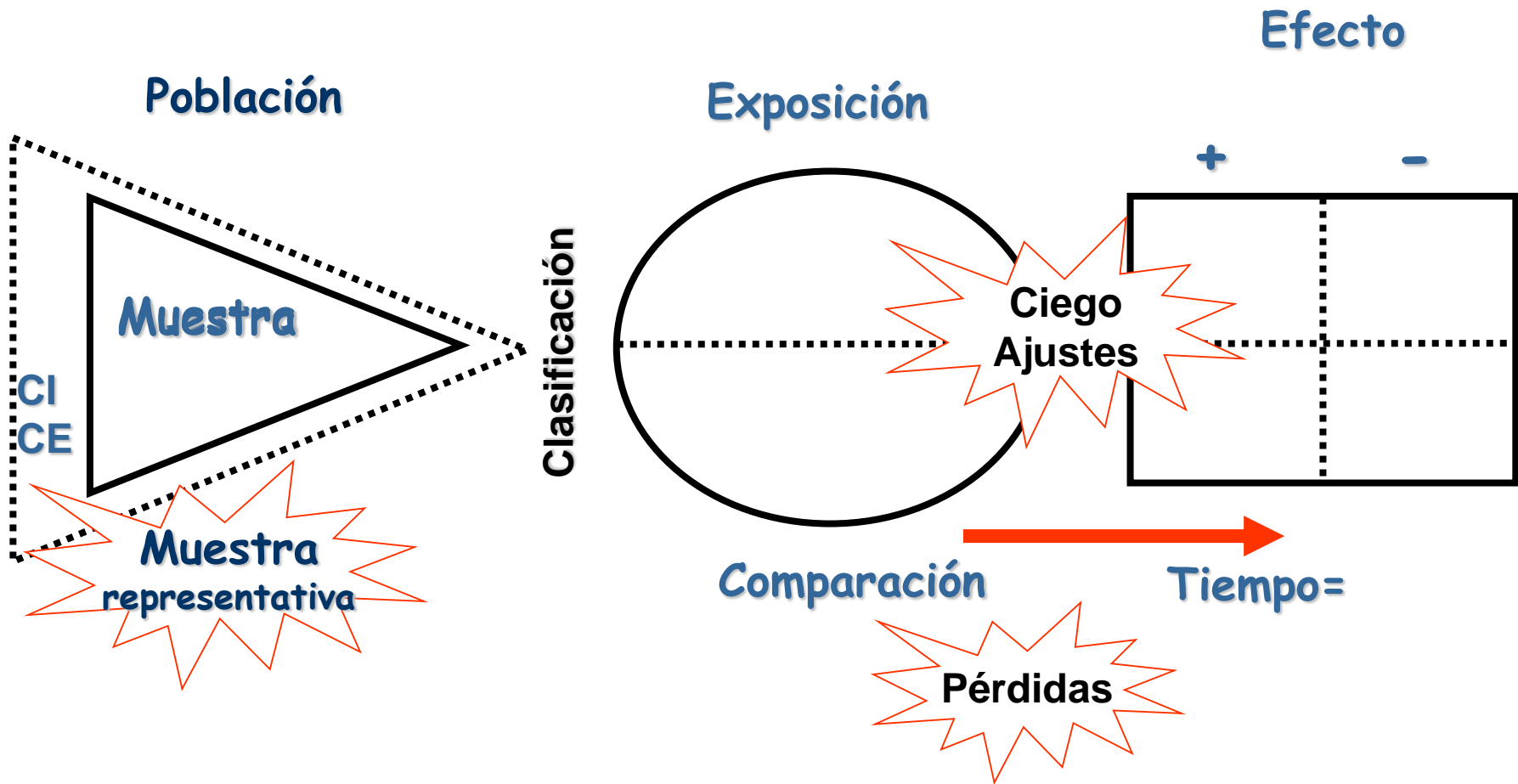


ENSAYO CLÍNICO

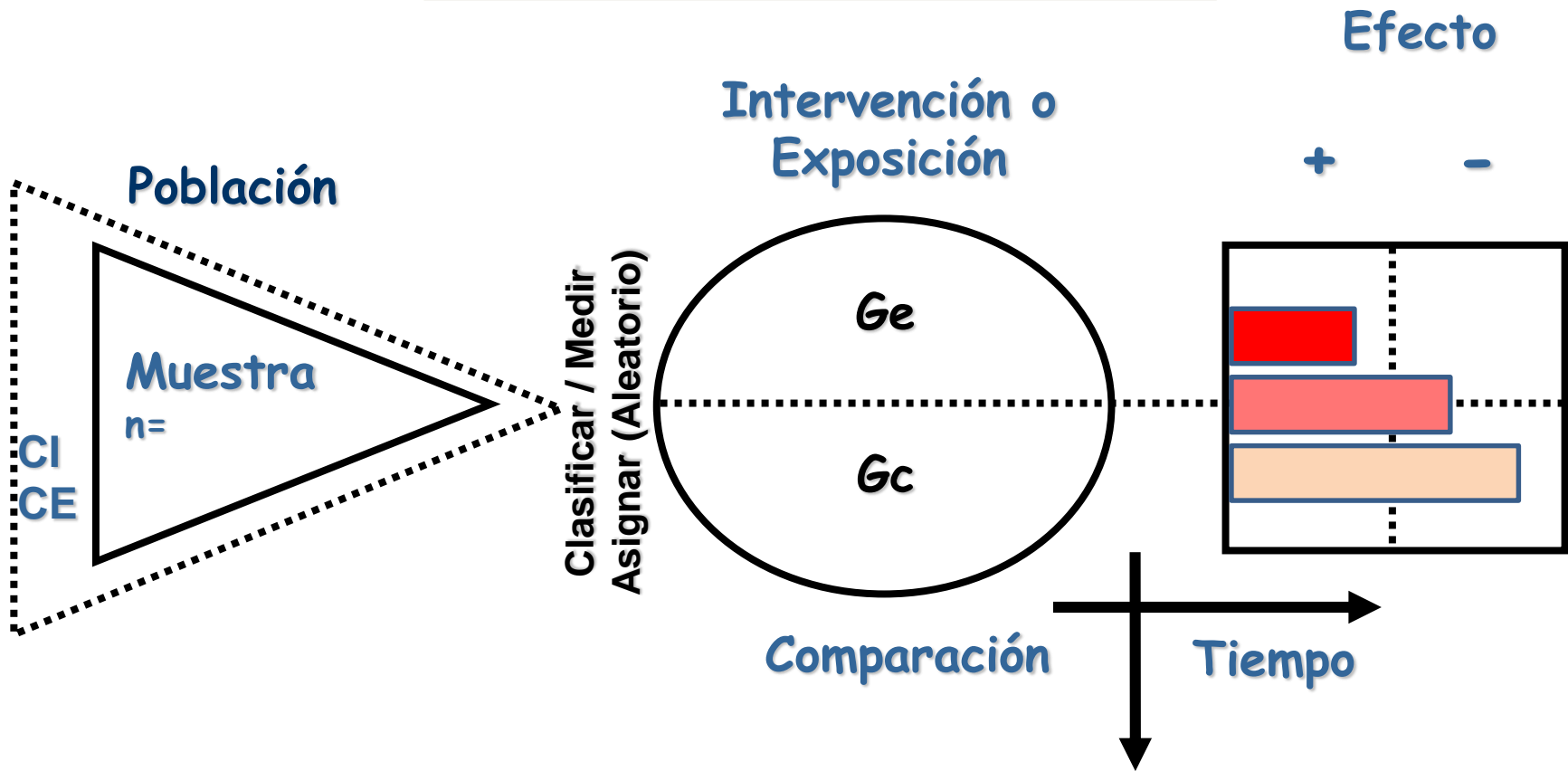
Efecto



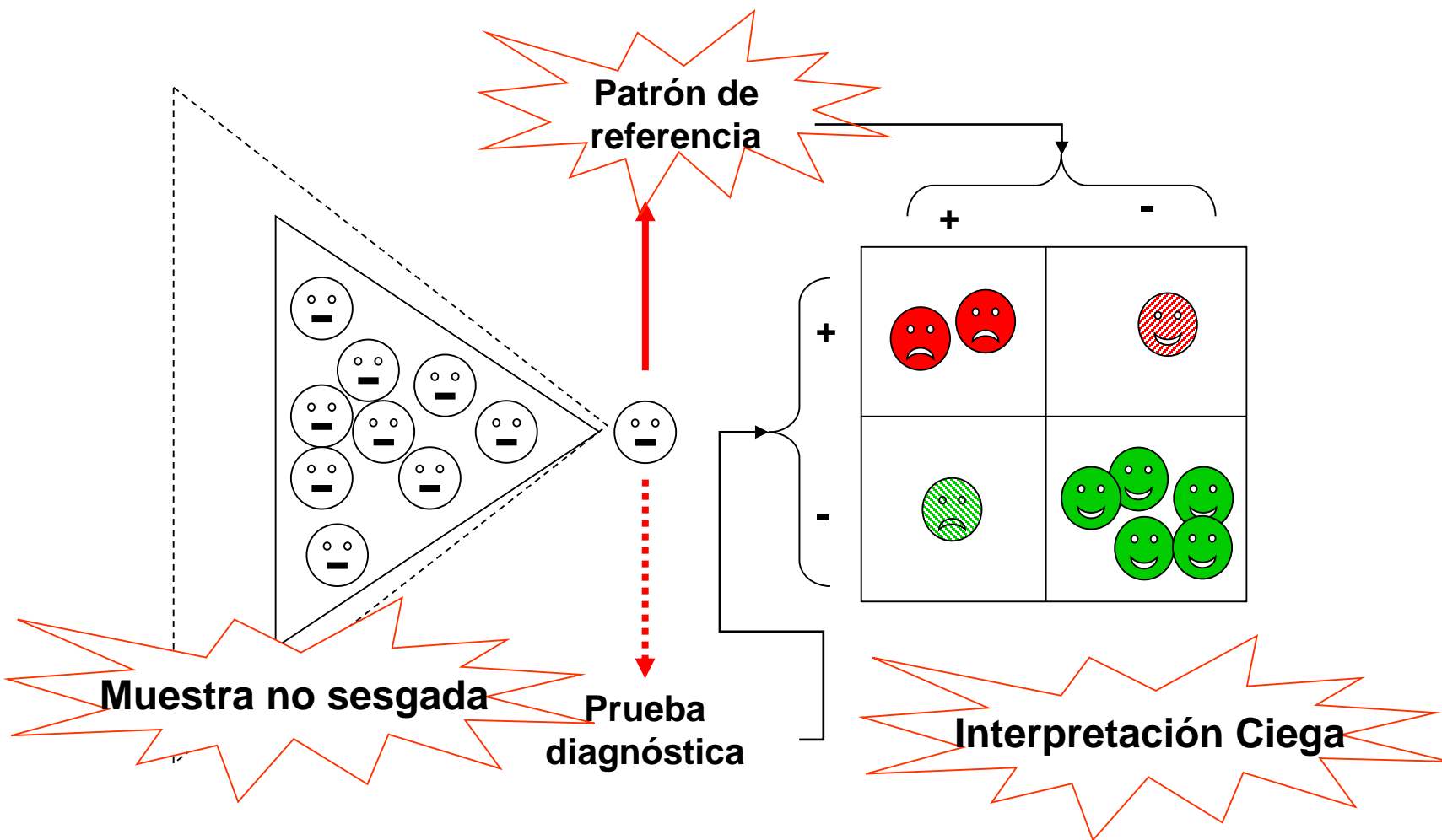
ESTUDIOS OBSERVACIONALES



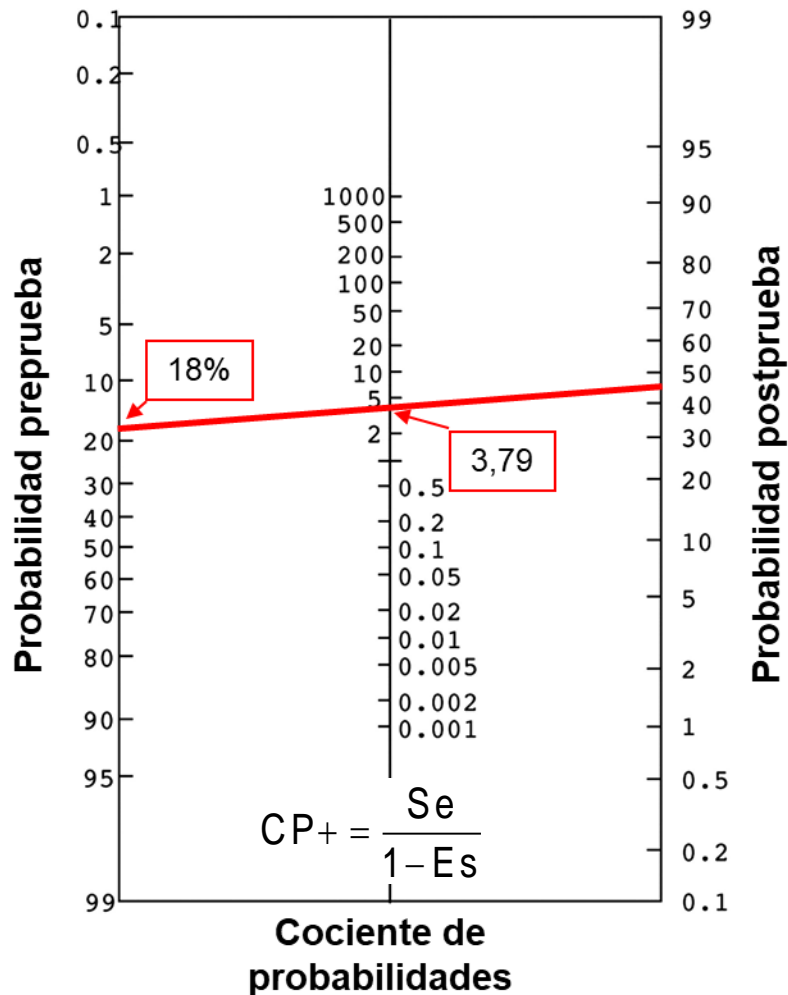
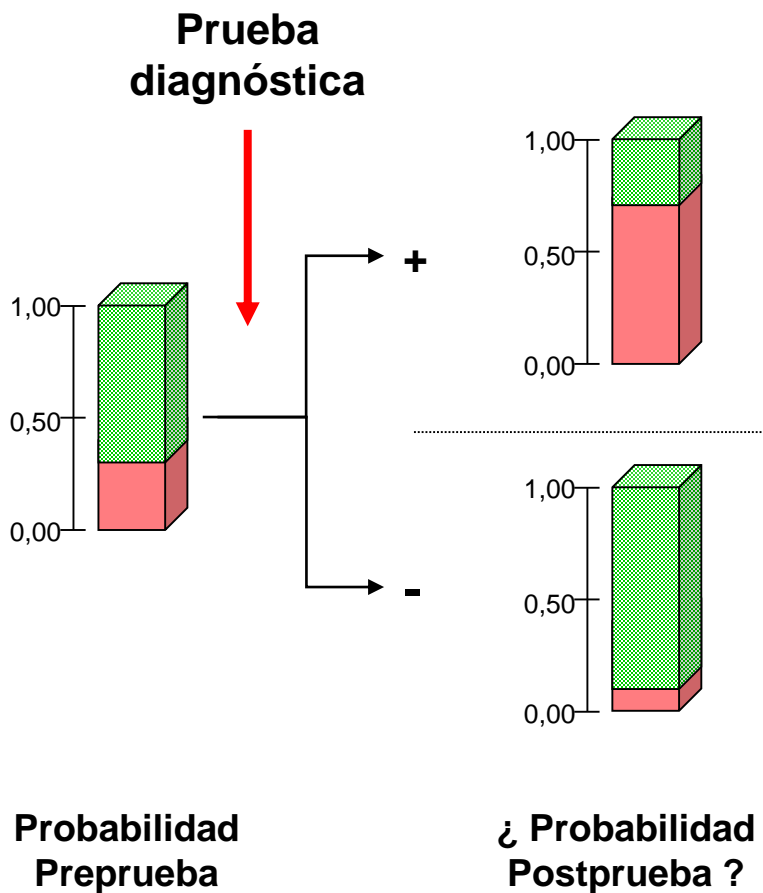
TAMAÑO DEL EFECTO IMPORTANCIA CLÍNICA



Pruebas Diagnósticas

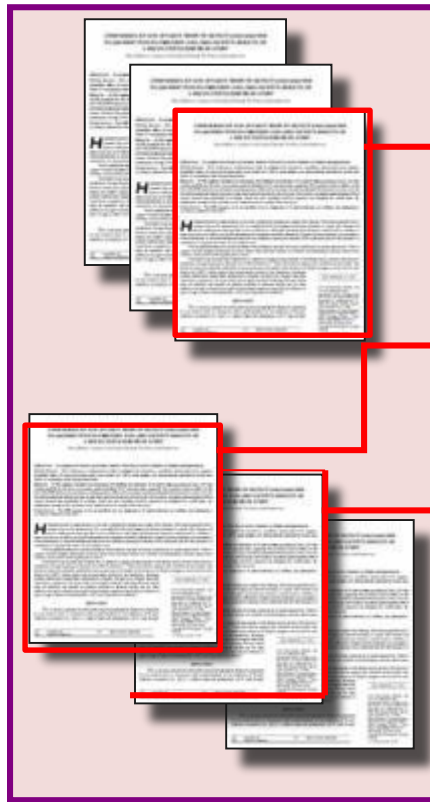


Pruebas Diagnósticas



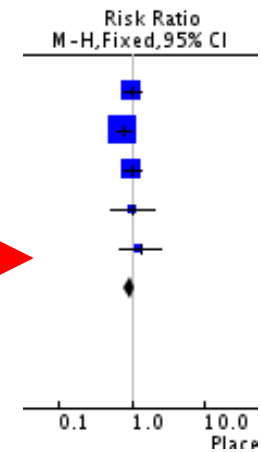
REVISION SISTEMÁTICA

Sistemática de búsqueda
(Bases datos; Estrategia)
y selección (citas, autores)



Crterios inclusión
y exclusión
Sesgo Publicación

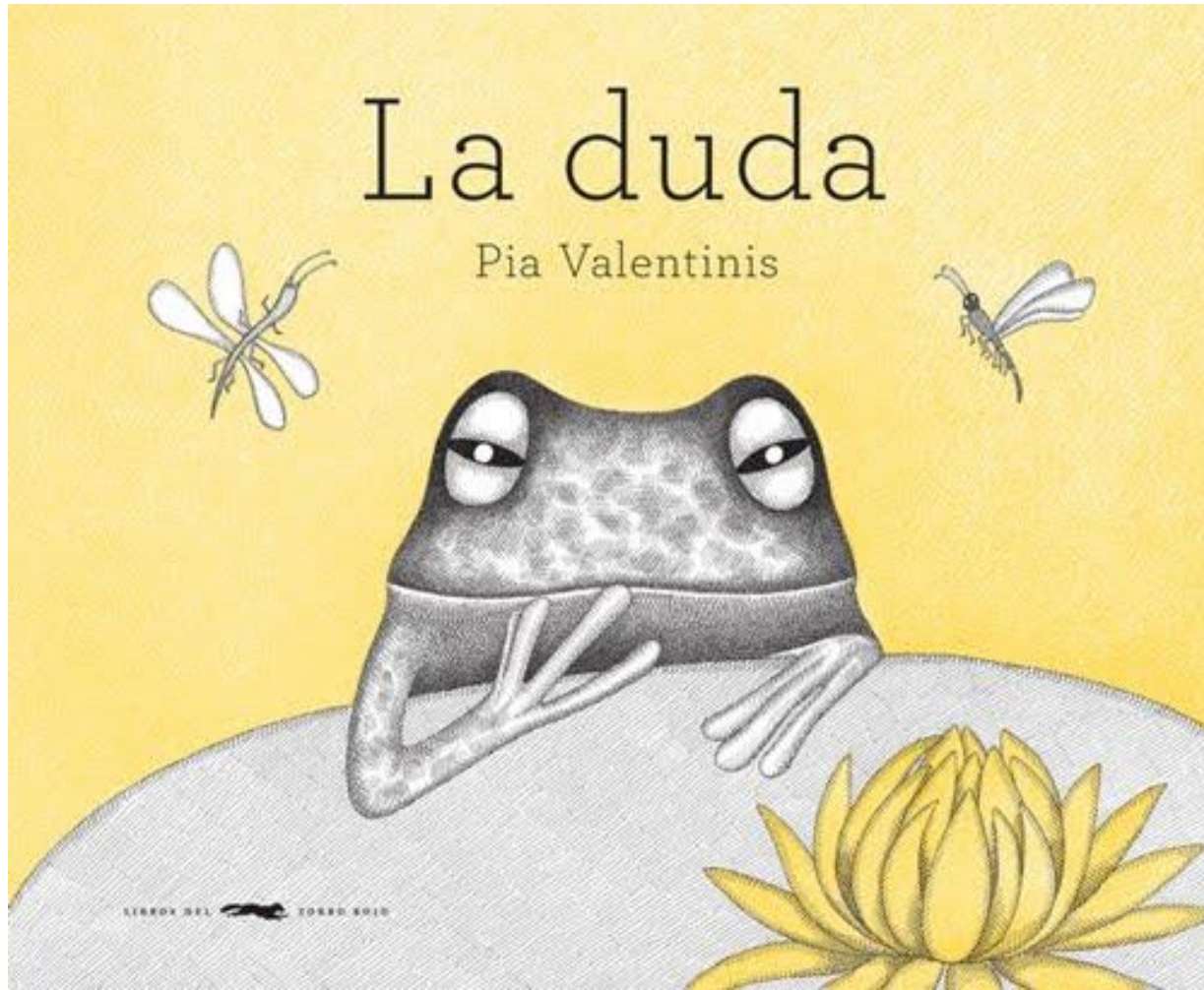
Evaluación de la
validez



Análisis
Heterogeneidad
Combinación
Subgrupos

La duda

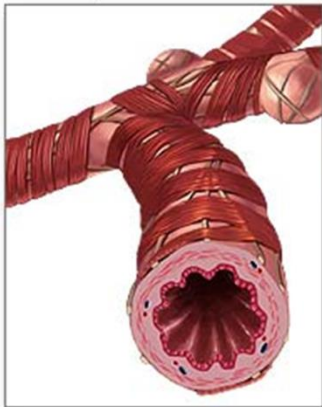
Pia Valentinis



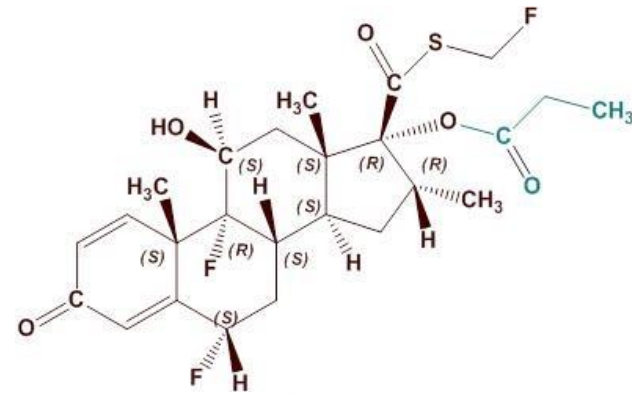
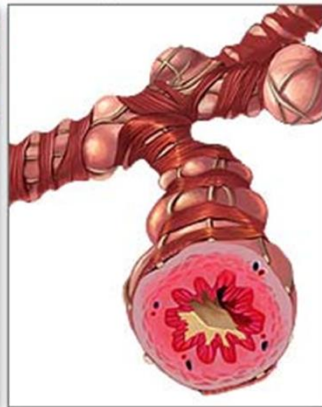
ESCENARIOS CLÍNICOS

1. Corticoides inhalados en reagudizaciones.
2. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca.
3. Probióticos y cólico del lactante alimentado al pecho.
4. Signos clínicos diagnósticos de neumonía.
5. Tuberculosis: IGRA y tuberculina.
6. Nueva vacunación frente a rotavirus.
7. Vacunas frente a rotavirus e invaginación intestinal.
8. Obesidad y riesgo de diabetes tipo 2.
9. Dolor a la vacunación.
10. Suero hipertónico nebulizado en bronquiolitis.

Bronquiolos normales



Bronquiolo asmático



ESCENARIO 1

CORTICOIDES INHALADOS EN REAGUDIZACIONES

Caso clínico 1:

- Niño de 6 años con asma persistente, en tratamiento de mantenimiento con corticoides inhalados diarios a dosis bajas y montelukast, que ha tenido en el último año 2 crisis asmáticas, que han precisado ciclos de corticoides sistémicos, una reciente.
- Nos planteamos revisar el tratamiento de mantenimiento, juzgando beneficios (síntomas, calidad de vida) y riesgos (crecimiento).

ESCENARIO 1

CORTICOIDES INHALADOS EN REAGUDIZACIONES

Caso clínico 1:

¿Qué tratamiento recomendamos?

1. Mantener corticoides inhalados diarios (CID) a dosis bajas.
2. Subir la dosis de corticoides inhalados de mantenimiento.
3. Asociar broncodilatadores de acción prolongada.
4. Mantener corticoides inhalados diarios a dosis bajas y aumentar a dosis muy altas al inicio de síntomas de exacerbación.

ESCENARIO 1

CORTICOIDES INHALADOS EN REAGUDIZACIONES

- **¿Qué sabemos?**

1. Las guías ofrecen recomendaciones sobre cómo escalar el tratamiento de mantenimiento.
2. Recomiendan dar un plan de acción de rescate (BDAR \pm CS) al inicio de síntomas.
3. GINA recomienda aumentar los CID (2-4 veces), pero no está clara su eficacia y seguridad:
 - Rev.Sist. Cochrane (Kew 2016): duplicar la dosis NO eficaz
 - ECA adultos (Oborne 2009): cuadruplicar dosis eficaz

Jackson DJ, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):891-901.

ECA

Población

5-11a Asma persistente leve-moderado

Muestra
n 254

CI Crisis (CS) último año (Step 2-3/6 NAEPP)

CE Asma grave (>5 crisis en último año)

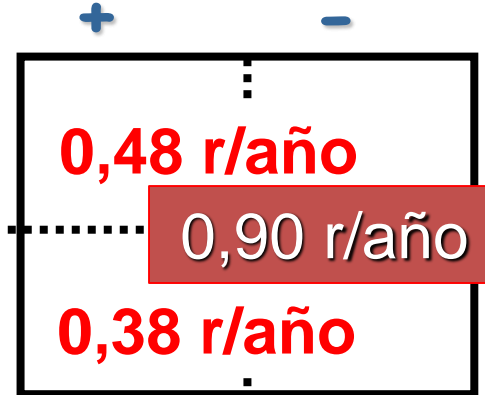
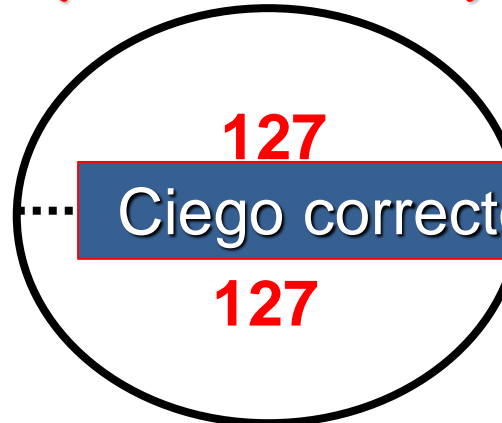
Intervención

Fluticasona 44µg 2/12h o 220µg 2/12h x7d (Inicio Síntomas)

Efecto

Reagudización (corticoide oral)

Asignar (Aleatorio)



Comparación

Fluticasona 44µg 2/12h o 44µg 2/12h

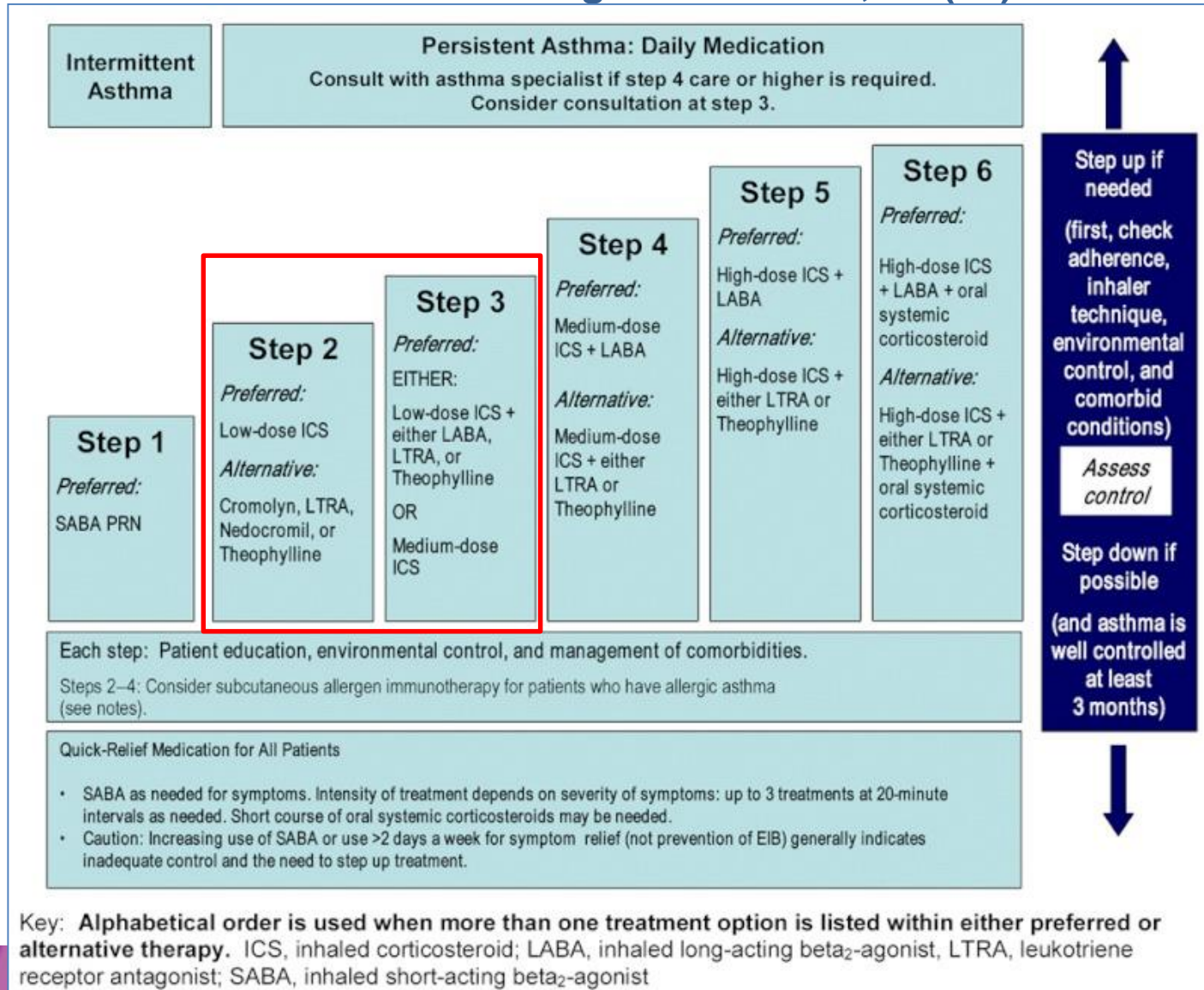
Tiempo= 48 sem

DD=1,3 (0,8 a 2,1)

25% no completaron seguimiento

Jackson DJ, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):891-901.

National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report (2007)



Jackson DJ, et al. Quintupling Inhaled Glucocorticoids to Prevent Childhood Asthma Exacerbations. N Engl J Med. 2018;378(10):891-901.

Outcomes	Low-Dose Group (N=127)	High-Dose Group (N=127)	Treatment Effect (95% CI) [†]	P Value
Primary outcome				
No. of exacerbations per year (95% CI)	0.37 (0.25 to 0.55)	0.48 (0.33 to 0.70)	1.3 (0.8 to 2.1)	0.30
Secondary outcomes				
No. of emergency department or urgent care visits per year (95% CI)	0.47 (0.31 to 0.72)	0.64 (0.42 to 0.96)	1.3 (0.8 to 2.4)	0.30
No. of hospitalizations	0	4	—	0.12
Equivalent of hydrocortisone exposure — g/yr (95% CI)				
Fluticasone only	10.6 (10.4 to 10.9)	12.2 (11.9 to 12.4)	1.14 (1.10 to 1.19)	
Fluticasone and prednisone	11.1 (10.6 to 11.4)	12.8 (12.4 to 13.2)	1.16 (1.10 to 1.22)	
Growth — cm/yr (95% CI)				
Mean	5.65 (5.48 to 5.81)	5.43 (5.26 to 5.60)	-0.23 (-0.47 to 0.01)	0.06
Effect per 7-day exposure to high-dose regimen				
Overall	—	-0.07 (-0.17 to 0.03)	-0.07 (-0.17 to 0.03)	0.20
According to age group [‡]				
5–7 yr	—	-0.12 (-0.22 to -0.02)	-0.12 (-0.22 to -0.02)	0.02
8–11 yr	—	0.02 (-0.21 to 0.26)	0.02 (-0.21 to 0.26)	0.80

- **¿Qué hay de nuevo?**

1. No hay evidencia que apoye el aumento de dosis de corticoides inhalados al inicio de síntomas en pacientes con asma persistente leve-moderado.
2. Los corticoides inhalados a dosis bajas permiten controlar las crisis.
3. El aumento de dosis intermitente de corticoides inhalados podría asociar efectos adversos.



ESCENARIO 2

MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

Caso clínico 2:

- Niño de 8 años con dolor abdominal recurrente de 1 año de evolución. Sensación de hinchazón abdominal. Dolor periumbilical intermitente. No relación con alimentos concretos. No dolor nocturno. Deposiciones duras cada 2 días. Alivio temporal con la defecación. No mejoría con tratamiento de estreñimiento. No repercusión nutricional.
- Se realiza analítica que incluye anticuerpos IgA anti-TGT (transglutaminasa tisular), que presentan títulos muy altos (>10 veces límite de normalidad). Se confirma la serología en un segundo análisis y se determina HLA clase II presentando un DQ7.5/DQ8 (riesgo moderado de enfermedad celíaca).

ESCENARIO 2

MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

Caso clínico 2:

¿Qué recomendaríamos?

1. Realizar biopsia duodenal
2. Diagnosticar enfermedad celíaca e iniciar dieta sin gluten indefinida
3. Realizar IgA antiendomiso (EMA) e IgG antipéptido deaminado de gliadina (PDG); si EMA+ o PDG>10 LSN diagnosticar enfermedad celíaca y dieta sin gluten
4. Iniciar dieta sin gluten 4 semanas y ver respuesta clínica

ESCENARIO 2

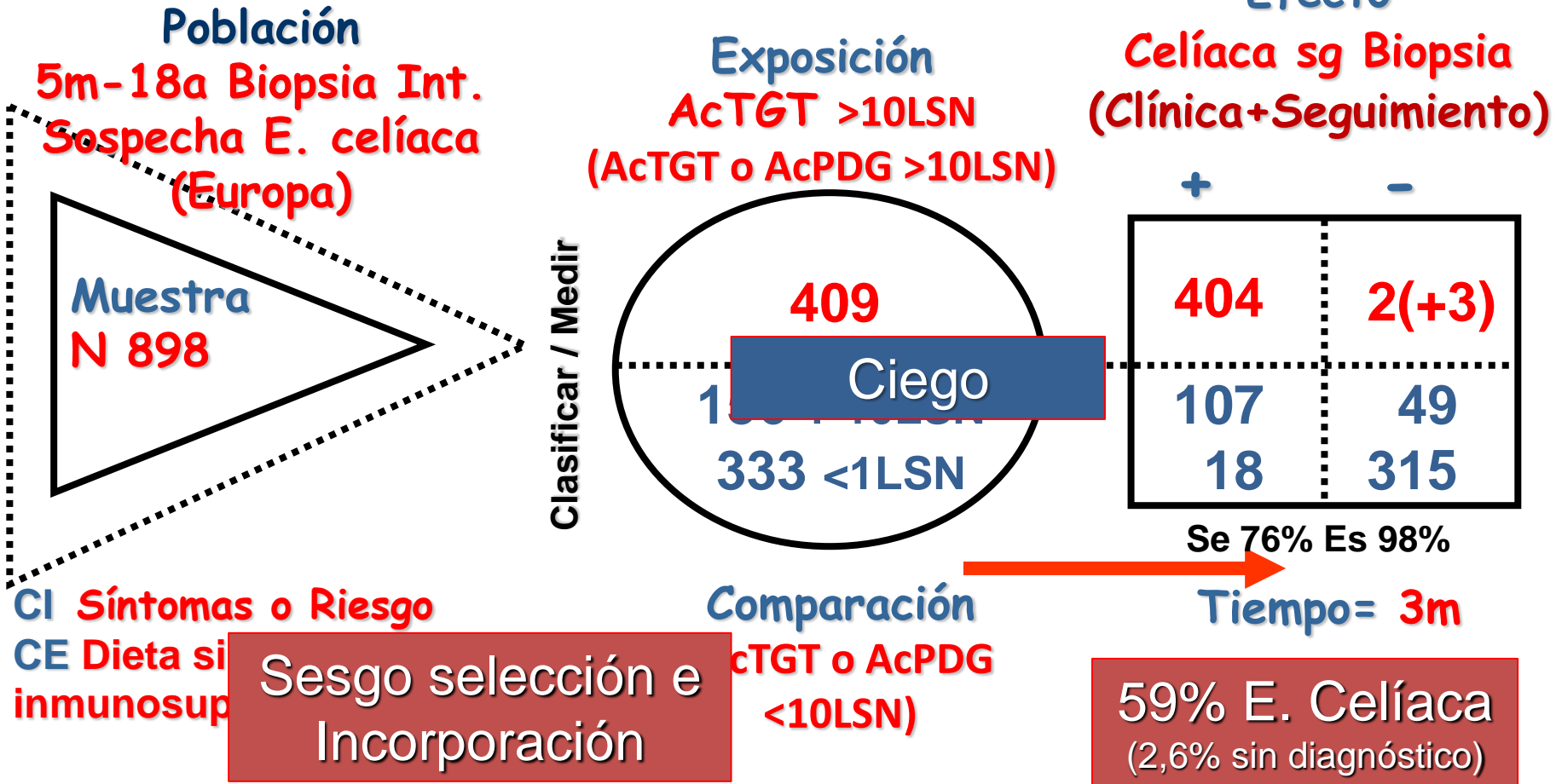
MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

- **¿Qué sabemos?**

1. El patrón de referencia diagnóstico de enfermedad celíaca es la biopsia intestinal (Marsh [1], 2 o 3)
2. Los marcadores serológicos (Ac IgA-TGT, IgG-PDG) >10 veces LSN, alto Valor predictivo positivo
3. ESPGAHN (2012) admite diagnóstico sin biopsia si clínica malabsortiva + 2 Ac >10 LSN + HLA riesgo
4. ¿Podemos prescindir de biopsia en otros casos?

Wolf J, et al. Validation of Antibody-Based Strategies for Diagnosis of Pediatric Celiac Disease Without Biopsy. Gastroenterology. 2017;153:410-419.

Estudio Cohortes



ESCENARIO 2

MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

* No considerando los Ac dudosos (1-10 LSN) y los déficit IgA para TGT

Variable	IgA-TTG ^a	IgG-DGL ^b
Sensitivity estimate (95% CI)	0.971 (0.953–0.983)	0.769 (0.732–0.803)
Specificity estimate (95% CI)	0.893 (0.855–0.921)	0.942 (0.912–0.962)
PPV, estimate (LCB)	0.904 (0.881)	0.929 (0.906)
NPV, estimate (LCB)	0.934 (0.908)	0.707 (0.670)

CP+ 9,07; CP- 0,03

* Excluidos casos sin diagnóstico

Variable	TTG-IgA procedure ^a	TTG-DGL procedure ^b
PPV, estimate (LCB)	0.988 (0.975)	0.988 (0.975)
NPV, estimate (LCB)	0.934 (0.908)	0.958 (0.934)
PPV, ^c estimate (LCB)	0.995 (0.984)	0.995 (0.984)
NPV, ^c estimate (LCB)	0.952 (0.929)	0.970 (0.950)
Proportion of patients to be biopsied, ^d €	0.173 (0.150–0.200)	0.203 (0.178–0.230)

CP+ 14,96; CP- 0,012

CP+ 23,52; CP- 0,012



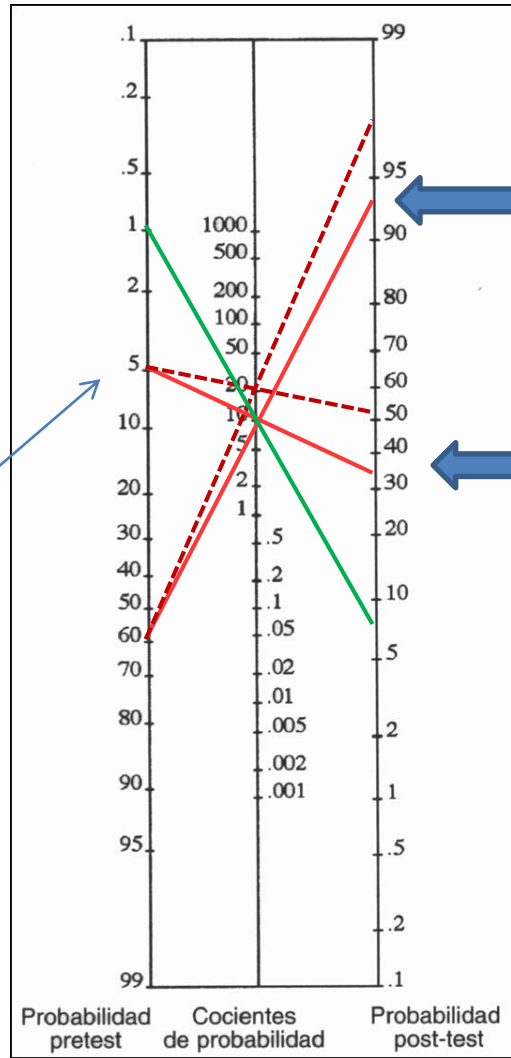
ESCENARIO 2

MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA

Ac-TGT >10LSN
CP+ 9,07
Sin dudosos
CP+ 14,96

Ac-TGT o PDG >10LSN
CP+ 23,52

Cristofori et al.
JAMA Pediatr. 2014;
168(6): 555-560.
doi:10.1001/jamapediatri
cs.2013.4984
SII 4,4%
Dispepsia Funcional 1%



¿Umbral?

- **¿Qué hay de nuevo?**

1. La presencia de Ac-TGT \pm Ac-PDG >10LSN tiene una alta Se, Es y VPP.
2. Si el riesgo previo es muy alto el diagnóstico de E. celíaca es suficientemente válido.
3. En escenarios de riesgo bajo (<30-40%; para los autores <4%) sigue siendo necesaria la biopsia.



ESCENARIO 3

Probióticos y cólico del lactante alimentado al pecho

Caso clínico 3:

- Acuden a tu consulta unos padres con un lactante de 6 semanas. Están desesperados porque el lactante no para de llorar desde hace dos semanas.
- Lloro 4 horas/día al menos 5 días/semana.
- Recibe lactancia materna exclusiva.
- Han probado distintas medidas, incluso eliminar lácteos y frutos secos de la dieta de la madre, pero no han dado resultado.
- Se trata de un niño a término sano y con un desarrollo normal. No existen antecedentes de alergia ni asma en los padres.

ESCENARIO 3

Probióticos y cólico del lactante alimentado al pecho

Caso clínico 3:

¿Qué recomendaríamos?

1. Informar sobre benignidad, dar consejos y revisión.
2. Mezcla de probióticos (*Lactobacillus*, *Bifidobacterias* y *Streptococcus*) 1 mes.
3. *Lactobacillus reuteri* 1 mes.
4. *Lactobacillus rhamnosus* 1 mes.

ESCENARIO 3

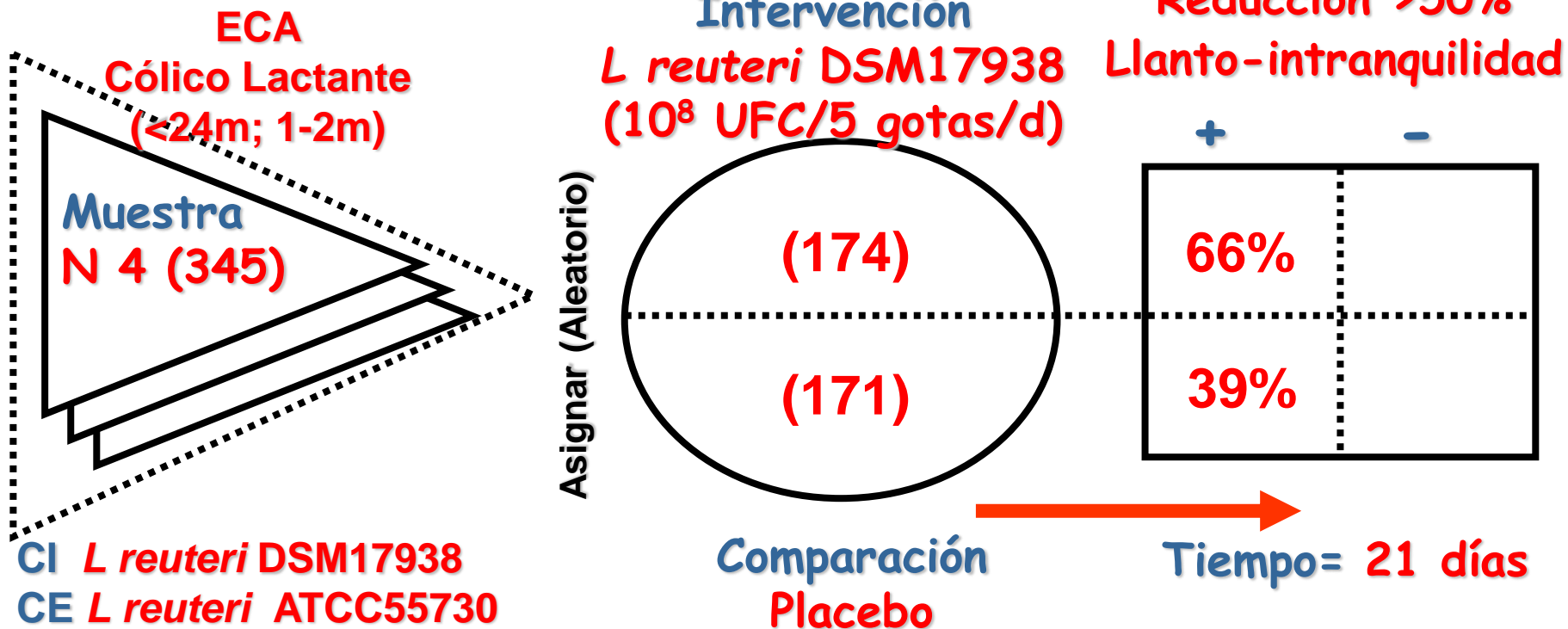
Probióticos y cólico del lactante alimentado al pecho

- **¿Qué sabemos?**

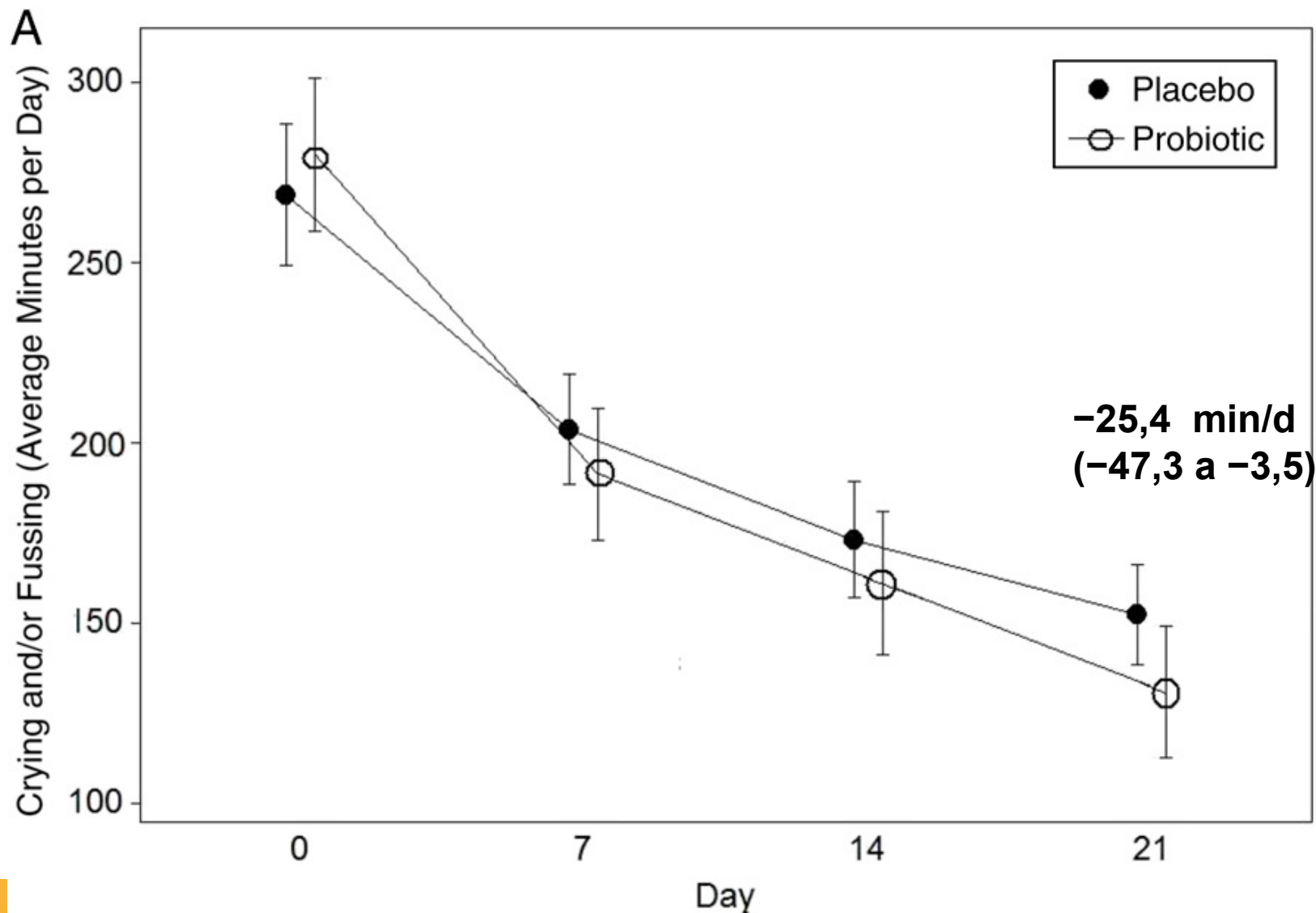
1. Los cólicos del lactante son frecuentes (16%), benignos, pero la intensidad y duración del llanto preocupa y trastorna a los padres, siendo motivo frecuente de consulta.
2. Frecuente uso de cambios dietéticos (retirada proteínas leche de vaca) y tratamientos (IBP, probióticos, técnicas conductuales, etc.).
3. Información discordante sobre la eficacia de probióticos (Información sobre *L. reuteri*).

Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018;141(1):e20171811

Rev. Sistemática
Metanálisis datos Individuales



Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018;141(1):e2017181



Sung V, D'Amico F, Cabana MD, et al. Lactobacillus reuteri to Treat Infant Colic: A Meta-analysis. Pediatrics. 2018;141(1):e2017181

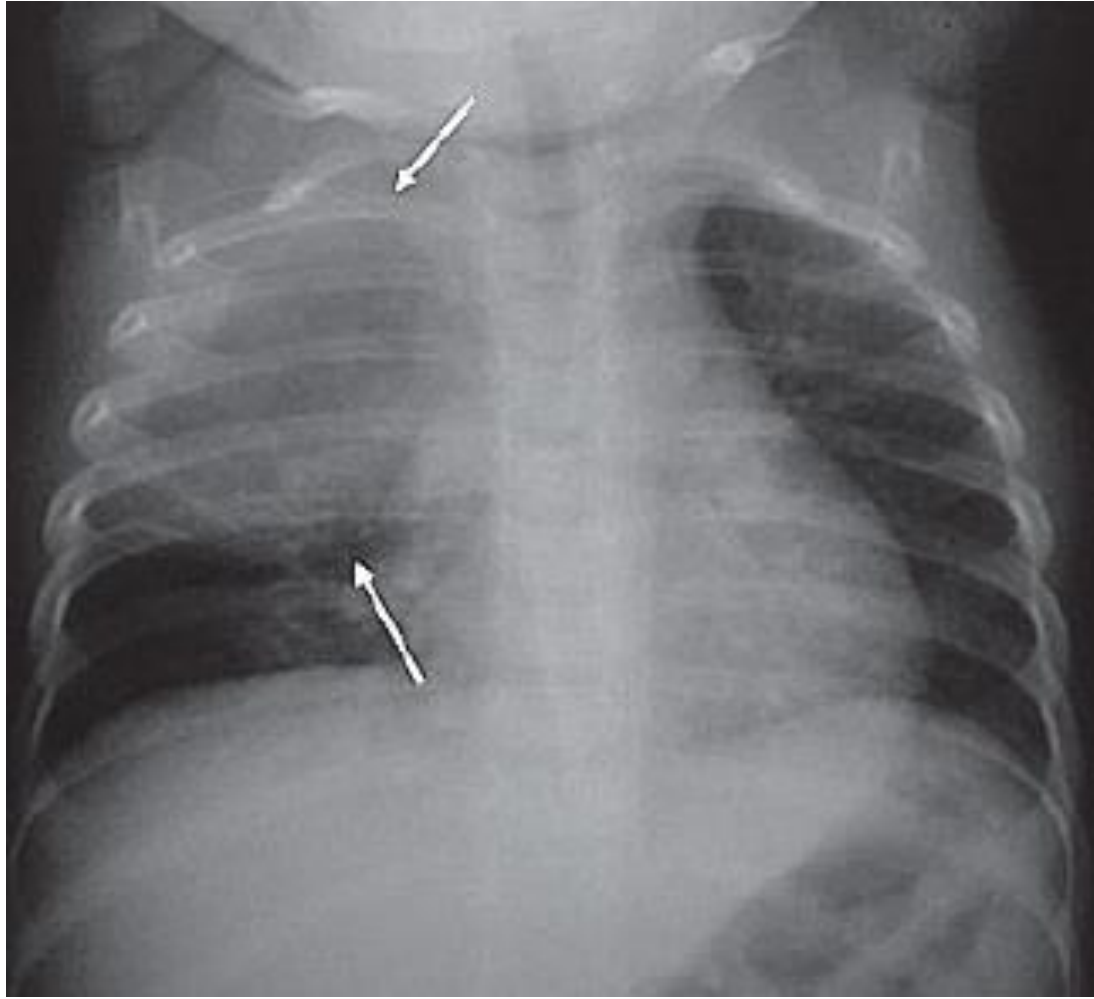
Subgroup		Day 21		
		<i>N</i>	No. (%) Successes	Incidence Ratio for Treatment Success (95% CI) ^a
All ^b	Placebo	144	56 (39)	1.71 (1.35 to 2.15) [*]
	Probiotic	149	99 (66)	
Breastfed ^b , c ^{**}	Placebo	112	41 (37)	2.07 (1.60 to 2.68) [*]
	Probiotic	115	87 (76)	
Formula fed ^{c**}	Placebo	32	15 (47)	0.73 (0.39 to 1.36)
	Probiotic	34	12 (35)	

NNT 3



- **¿Qué hay de nuevo?**

1. *Lactobacillus reuteri* DSM17938 parece reducir el tiempo de llanto en lactantes con cólicos.
2. La magnitud del efecto es escasa (25 minutos; décima parte del llanto inicial). Aunque hay una reducción mayor del 50% a los 21 días (NNT 3)
3. No hay evidencia sobre mezclas y otros probióticos.
4. La indicación de tratamiento debe individualizarse y siempre informando sobre la magnitud del efecto.



ESCENARIO 4

SIGNOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE NEUMONÍA.

Caso clínico 4:

- Paciente de 2 años sin antecedentes patológicos de interés, correctamente vacunado con crecimiento y exploración normales, que acude por cuadro de tos de 2 días de evolución con fiebre (38,5º) y rechazo parcial de tomas.
- Taquicardia y taquipnea (42 resp./min). Sin tiraje.
- La auscultación revela buena ventilación, sin crepitantes ni sibilantes.
- Saturación de oxígeno 94%.

ESCENARIO 4

SIGNOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE NEUMONÍA

Caso clínico 4:

¿Pedirías una RX de tórax? ¿Cuál de estos signos es más válido para el diagnóstico clínico de neumonía o petición de RX?

- 1. Taquipnea
- 2. Aumento de trabajo respiratorio (tiraje)
- 3. Disminución de ruidos respiratorios
- 4. Hipoxemia (Sat. O₂ < 95%)

ESCENARIO 4

SIGNOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE NEUMONÍA

- **¿Qué sabemos?**

1. La RX de tórax es el estándar diagnóstico de neumonía, aunque a menudo es subjetiva y no distingue etiología (virus-bacteria) o pronóstico.
2. Las guías recomiendan no pedir RX a niños que no requieren ingreso.
3. La sospecha se basa en los hallazgos auscultatorios.
4. OMS sugiere, para entornos con pocos recursos, basarse en la taquipnea y trabajo respiratorio.

Shah SN, et al. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2017;318(5):462-471.

Rev. Sistemática

Población

Cohortes prospectivas
Sospecha Neumonía
(<19 años)

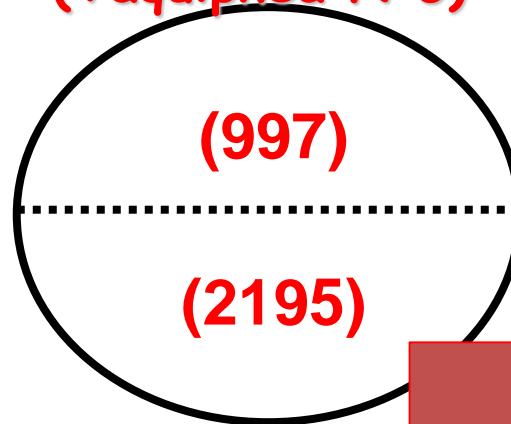
Muestra
N 23 (13833)

CI Incluye <5 años;
Clínicas, Urgencias y
Hospital; Diag. RX tórax
CE Estudios baja calidad

Exposición

Signos-Síntomas
(Taquipnea N 6)

Asignar (Aleatorio)



Comparación
Ausencia

Efecto

Neumonía
RX tórax

+

-

264	733
311	1884

Heterogeneidad
Ppre EEUU 19%
Fuera 37%

Shah SN, et al. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2017;318(5):462-471.

Signo/Síntoma	CP+	CP-
Tos	1,2 (0,98 a 1,4)	0,47 (0,24 a 0,70)
Taquipnea	1,6 (1,2 a 2,0)	0,76 (0,59 a 0,93)
Sibilantes/roncus	0,91 (0,54 a 1,3)	1,0 (0,94 a 1,1)
Disminución ventilación	0,88 (0,04 a 1,7)	1,0 (0,67 a 1,4)
SatO ₂ <96%	2,8 (2,1 a 3,6)	0,47 (0,32 a 0,67)
Tiraje*	1,9 (1,2 a 2,5)	0,78 (0,61 a 0,94)

* Quejido/Aleteo/Tiraje CP+ 2,1 (1,6 a 2,7)



Shah SN, et al. Does This Child Have Pneumonia?: The Rational Clinical Examination Systematic Review. JAMA. 2017;318(5):462-471.

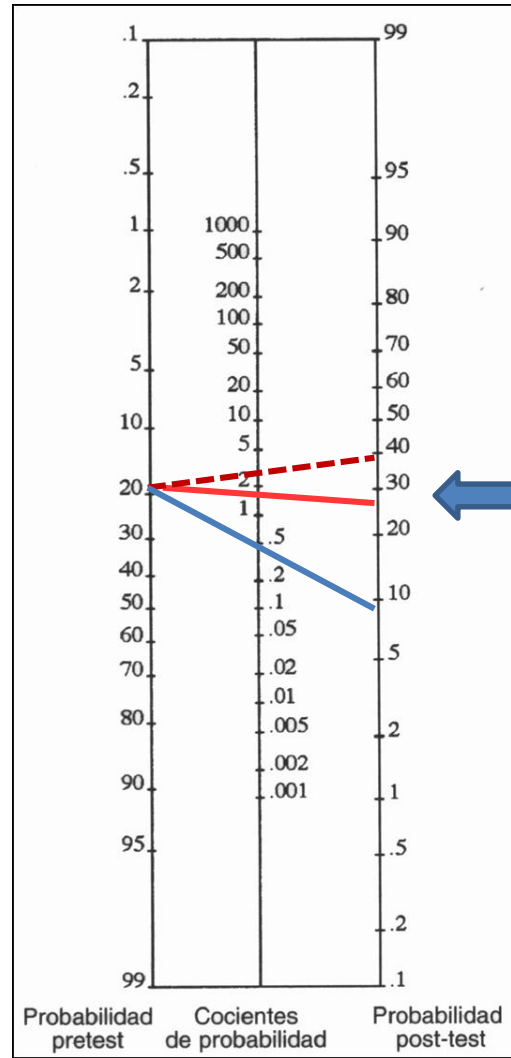
Ppre 20%

CP+

- Taquipnea 1,6
- Tiraje 1,9
- SatO₂ < 96% 2,8

CP-

- No Tos 0,47
- SatO₂ ≥ 96% 0,47



¿Umbral?

- **¿Qué hay de nuevo?**

1. Ningún signo/síntoma por separado diferencia de forma fiable la neumonía de otras enfermedades.
2. Los hallazgos auscultatorios, son poco útiles para el diagnóstico o para indicar estudio radiológico.
3. Algunos síntomas o signos (hipoxemia o aumento trabajo respiratorio > taquipnea), pueden ser útiles.
4. El diagnóstico clínico implica aceptar errores diagnósticos (aceptables si neumonía vírica).



ESCENARIO 5

TUBERCULOSIS: IGRA Y TUBERCULINA

Caso clínico 5:





- Niño de 5 años que acude a consulta refiriendo contacto tuberculoso con familiar cercano diagnosticado recientemente.
- Familia inmigrante. Nacido en España. No vacunado BCG
- No refiere síntomas y presenta una exploración física normal.

ESCENARIO 5

TUBERCULOSIS: IGRA Y TUBERCULINA

Caso clínico 5:

¿Qué pruebas haríamos?

-  1. Tuberculina, RX tórax, cultivo de esputo inducido/jugo gástrico
-  2. Tuberculina
-  3. Prueba de liberación de interferón gamma (IGRA)
-  4. Tuberculina + IGRA

ESCENARIO 5

TUBERCULOSIS: IGRA Y TUBERCULINA

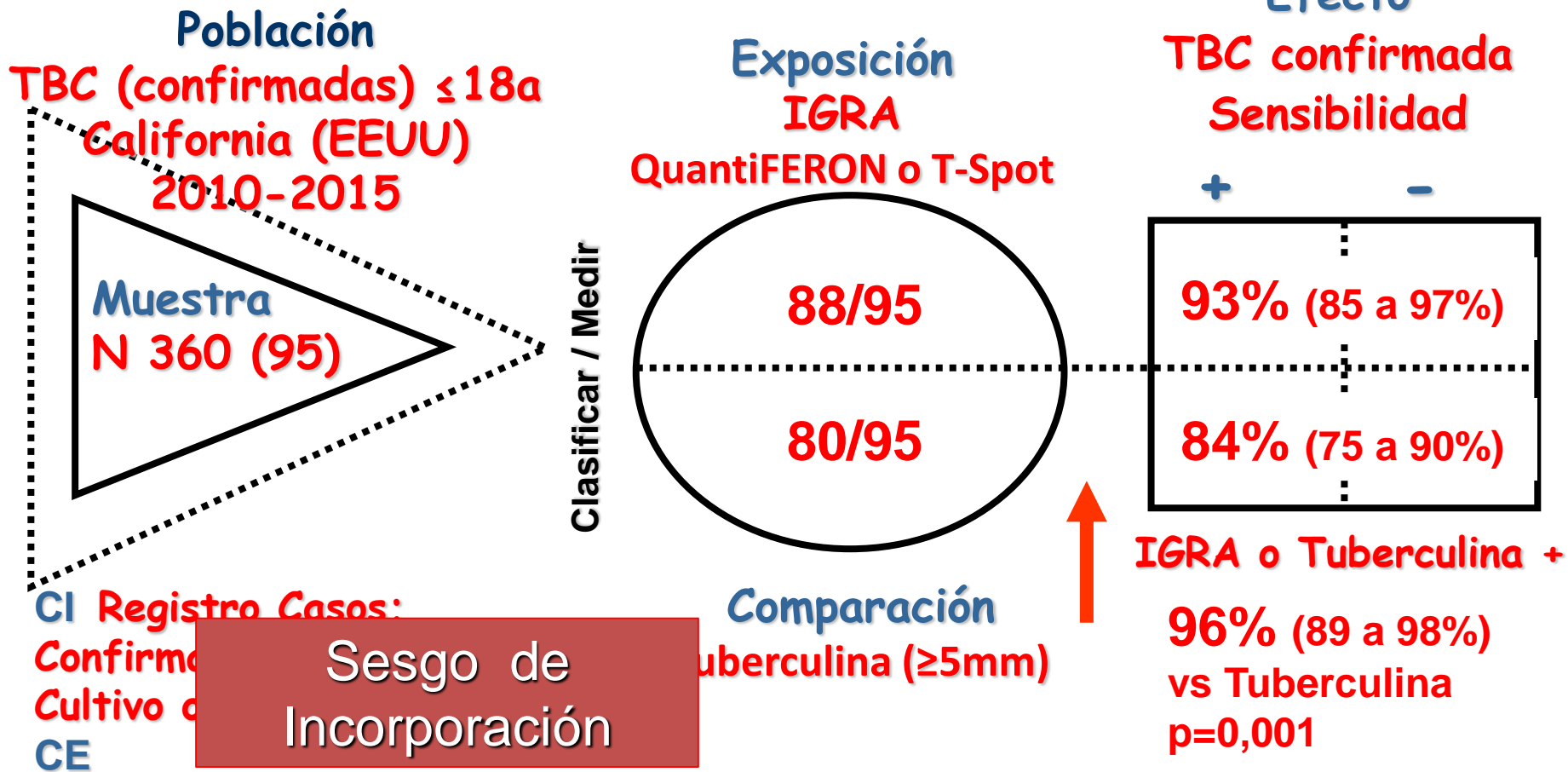
- **¿Qué sabemos?**

1. El diagnóstico de tuberculosis en la infancia es habitualmente clínico (exposición, RX, tuberculina-IGRA). Bajo rendimiento pruebas microbiológicas.
2. Tuberculina falsos pos. (M. atípicas y BCG) y neg.
3. Las IGRA constituyen una herramienta diagnóstica alternativa o complemento de la tuberculina.
4. Tuberculina e IGRA tienen similar sensibilidad (88/89%), IGRA mayor especificidad (86/95%)*

*Laurenti et al. BMC Infect Dis. 2016 Mar 18;16:131.

Kay AW, et al. Interferon- γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. Pediatrics. 2018;141(6). pii: e20173918.

Registro de casos



Kay AW, et al. Interferon- γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6). pii: e20173918.

Casos con TBC confirmada y ambos test

	IGRA Result		Agreement, %
	Positive	Negative	
Laboratory diagnosis	—	—	85
TST+	77	3	—
TST—	11	4	—

Kay AW, et al. Interferon- γ Release Assay Performance for Tuberculosis in Childhood. *Pediatrics*. 2018;141(6). pii: e20173918.

Casos con TBC confirmada y ambos test

Sensibilidad	Tuberculina	IGRA
<2 a. (13)	87% (59 a 98%)	80% (51 a 95%)
2-4 a. (10)	91% (58 a 99%)	91% (58 a 99%)
5-18 a. (57)	83% (71 a 91%)	96% (87 a 99%)

5-18 a. IGRA o Tuberculina +

Se 97% (89 a 99%) vs Tuberculina; p=0,002

*** Casos con algún test resultados similares**



- **¿Qué hay de nuevo?**

1. En >5 años IGRA tiene mayor sensibilidad.
2. En <2 años IGRA y Tuberculina tienen baja sensibilidad ambas pruebas
3. La combinación de pruebas sólo mejora a la tuberculina de forma aislada.
4. IGRA podría ser la primera opción en >5 años o en vacunados BCG

DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERESES

Los artículos científicos de mayor impacto.

¿Qué nos enseñan?

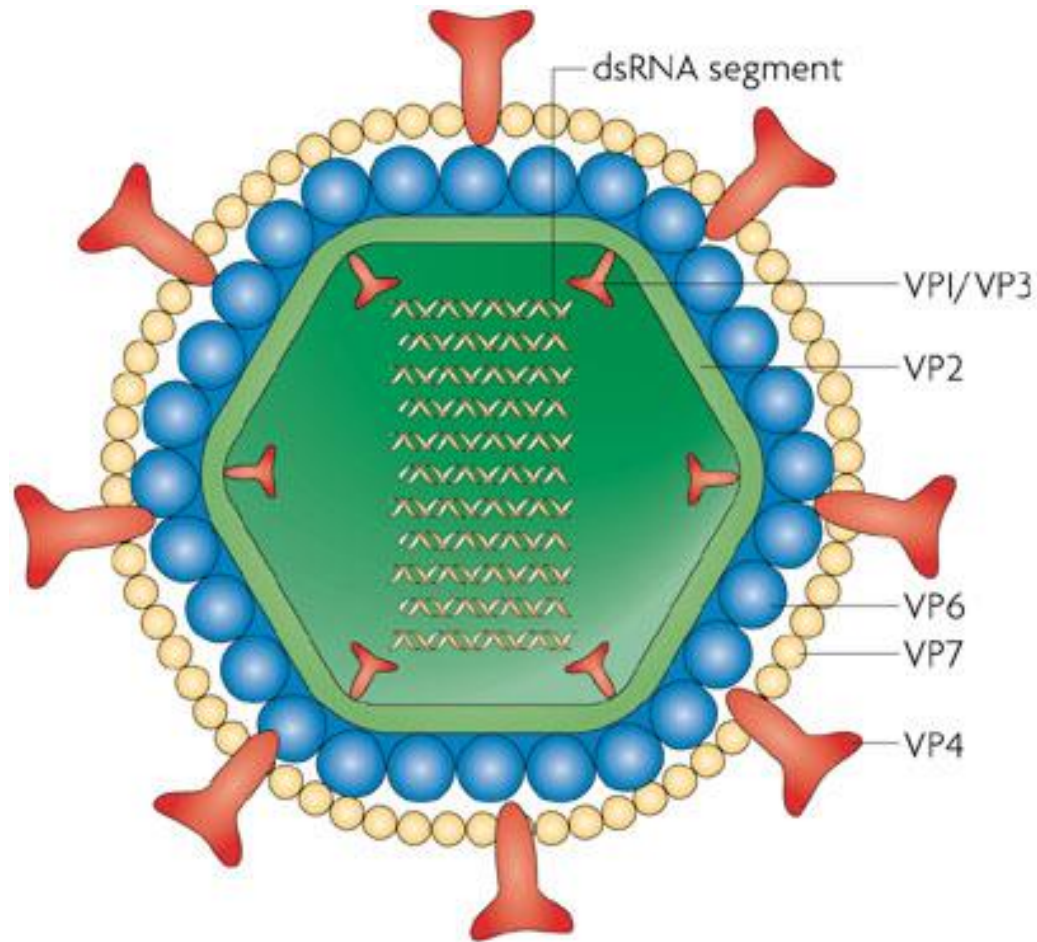
Javier González de Dios

El autor no tiene potenciales conflictos de intereses



ESCENARIOS CLÍNICOS

1. Corticoides inhalados en reagudizaciones.
2. Marcadores serológicos de enfermedad celíaca.
3. Probióticos y cólico del lactante alimentado al pecho.
4. Signos clínicos diagnósticos de neumonía.
5. Tuberculosis: IGRA y tuberculina.
6. Nueva vacunación frente a rotavirus.
7. Vacunas frente a rotavirus e invaginación intestinal.
8. Obesidad y riesgo de diabetes tipo 2.
9. Dolor a la vacunación.
10. Suero hipertónico nebulizado en bronquiolitis.



Nature Reviews | Microbiology



ESCENARIO 6

Nueva vacunación frente a Rotavirus

Caso clínico 6:

- Recién nacido de 5 días de vida, nacido a término sin antecedentes personales ni familiares de interés y sano.
- Tuvo un hermano con GEA por Rotavirus a los dos meses de edad.
- La madre pregunta si puede vacunarle en este momento.

ESCENARIO 6

¿A qué edad vacunamos de Rotavirus?

- 1. En los primeros días de vida.
- 2. A los 2 meses
- 3. A los 4 meses
- 4. A los 6 meses

ESCENARIO 6

Edad de vacunación frente a rotavirus

- **¿Qué sabemos?**

1. La edad mínima de vacunación en la actualidad con cualquiera de las dos vacunas disponibles es de 6 semanas.
2. No existen estudios con las vacunas disponibles de edad de vacunación menor de 6 semanas, por lo que la seguridad e inmunogenicidad pueden estar comprometidas.

Bines JE, At Thobari J, Satria CD, Handley A, Watts E, Cowley D, et al. Human Neonatal Rotavirus Vaccine (RV3-BB) to Target Rotavirus from Birth. *N Engl J Med.* 2018;378(8):719-730.

ECA

Población
RN 0-5 días vida.

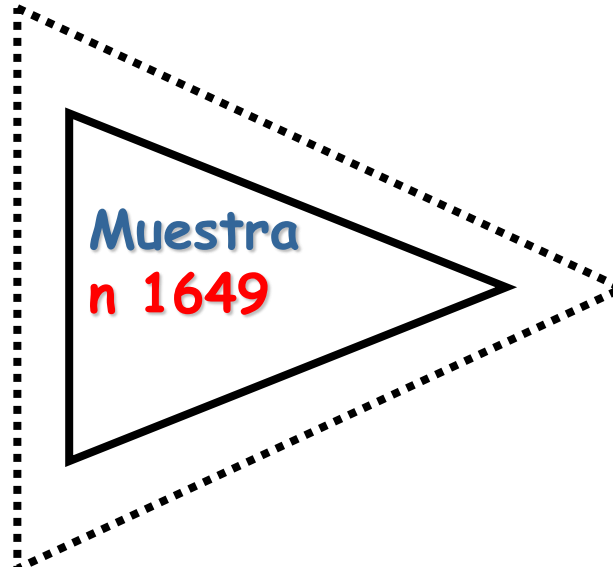
Intervención

Vacuna rotavirus neonatal humano (RV3-BB atenuada frente a placebo)

Efecto

Gastroenteritis grave a los 18 meses (Escala de Vesikari)

+



DOSIS	G1	G2	G3
0-5 días	V	P	P
8-10 s	V	P	V
14-16 s	V	P	V
18-20 s	P	P	V
N	498	511	504

	GEA (IA)	Eficacia 18 m	NNV
G1	1,4%	68% (IC del 95%, 35 a 86) P=0,001	473
G2	5,7%	-	
G3	2,6%	52% (IC del 95%, 11 a 76) p=0,02	619

Análisis por intención de tratar

CI RN Término Sanos
PRN > 2,500 gs
CE no consta

Ciego correcto

Comparación

G1+G3 vs G2
G1 vs G2. G3 vs G2

Tiempo = 18 meses

Tasa incidencia de ingreso por RV = 3,11/1000

Representativa

Pérdidas: 4%

Seguridad: 1 invaginación (G3)

Tasa incidencia de
ingreso por
RV= 3,11/1000

Table 1. Vaccine Efficacy of RV3-BB against Severe Rotavirus Gastroenteritis at 18 Months of Age.*

Trial Group	Per-Protocol Population				Intention-to-Treat Population			
	No. of Participants	Participants with Episode of Severe Rotavirus Gastroenteritis	Vaccine Efficacy†	P Value	No. of Participants	Participants with Episode of Severe Rotavirus Gastroenteritis	Vaccine Efficacy†	P Value
		no. (%)	% (95% CI)			no. (%)	% (95% CI)	
Placebo group	504	28 (5.6)	—	—	550	31 (5.6)	—	—
Combined vaccine group	1009	21 (2.1)	63 (34–80)	<0.001	1099	25 (2.3)	60 (31–76)	<0.001
Neonatal-schedule vaccine group	498	7 (1.4)	75 (44–91)	<0.001	549	10 (1.8)	68 (35–86)	0.001
Infant-schedule vaccine group	511	14 (2.7)	51 (7–76)	0.03	550	15 (2.7)	52 (11–76)	0.02

* Severe rotavirus gastroenteritis was defined as rotavirus gastroenteritis that is scored as 11 or higher on the modified Vesikari clinical severity scoring system (scores range from 0 to 20, with higher scores indicating more severe disease).¹⁸

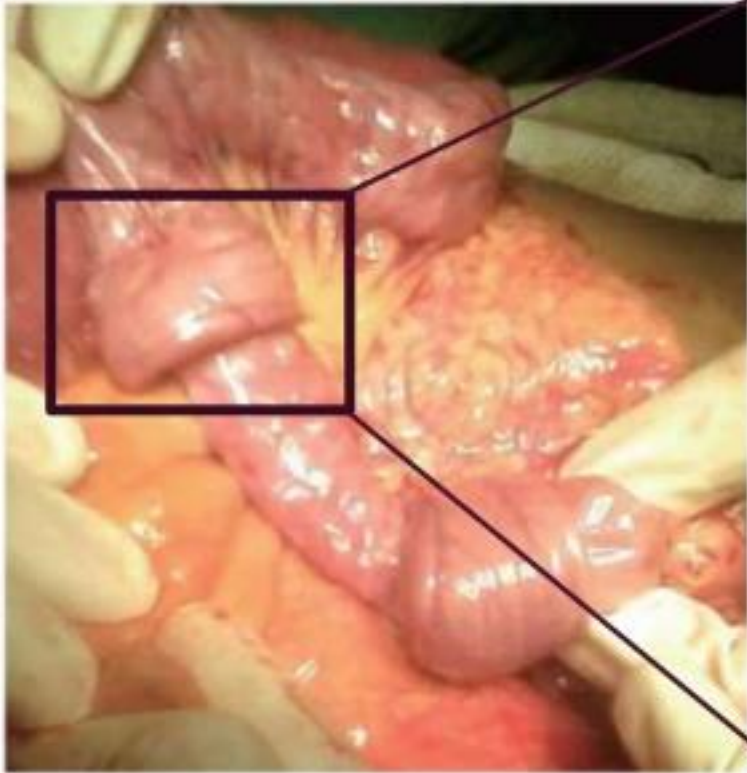
† The individual vaccine groups and the combined vaccine group were compared with the placebo group.

NNV= 473

NNV= 619

¿Qué hay de nuevo?

1. Una vacuna de rotavirus neonatal humano (RV3-BB), aislada en las heces de lactantes asintomáticos, naturalmente atenuada, podría administrarse el los primeros días de vida.
2. La eficacia y seguridad es buena.
3. La eficacia es mayor cuanto más precozmente se vacuna.
4. Podría asegurar mejor cumplimiento.



Intussusception



PERISTALTISMO.



Involucra el mesenterio.

Introducción de asa intestinal



ESCENARIO 7





Vacunas frente a Rotavirus e invaginación intestinal

Caso clínico 7:

- Lactante de 2 meses sin antecedentes de interés y sano.
- La madre nos cuenta, que su primer hijo a la edad de 7 meses tuvo una gastroenteritis por rotavirus grave y estuvo ingresado varios días en el hospital, posteriormente tomó leche especial acudió a consultas externas del especialista hasta los dos años.
- Que existe una vacuna que protege para este virus, pero que ha leído en internet que puede tener problemas de invaginación intestinal y le da miedo vacunarle.

Caso clínico 7:

¿Qué hacemos?

-  1. Vacunamos de Rotavirus a todos los lactantes sanos.
-  2. Vacunamos de Rotavirus a todos los lactantes sanos pero informamos de que puede existir un riesgo muy escaso de invaginación intestinal.
-  3. No vacunamos de Rotavirus por el riesgo de invaginación.
-  4. No vacunamos de Rotavirus porque no es un vacunación incluida en el calendario vacunal.

ESCENARIO 7

Vacuna frente a Rotavirus e invaginación intestinal

¿Qué sabemos?

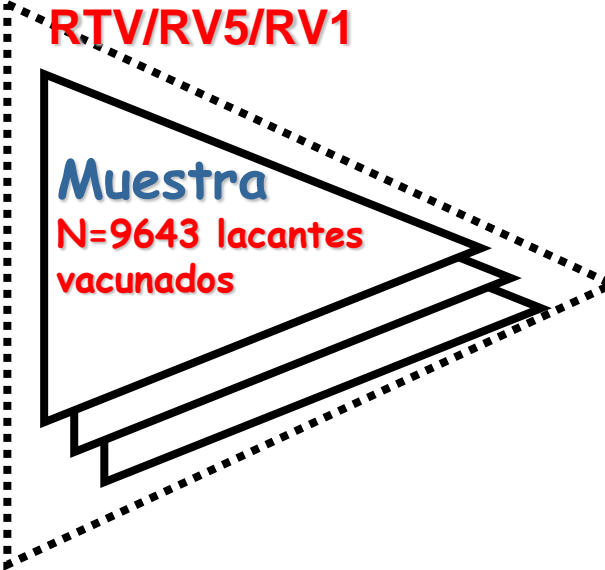
1. La vacuna Rotashield (tetraivalente) fue retirada por riesgo aumentado de invaginación intestinal en niños de hasta un año.
2. En los ensayos clínicos precomercialización de las dos vacunas no se encontró riesgo aumentado de invaginación intestinal frente a los controles.

Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. Vaccine. 2017;35(33):4276-4286.

RS con metanálisis

Población

Lactantes vacunados con RTV/RV5/RV1



Muestra

N=9643 lactantes vacunados

Intervención

Administración vacuna Rotavirus (RTR/V5/RV1)



Efecto

invaginación intestinal +

Estudio	Primera dosis (7dias)	Cualquier dosis
Cohorte (RR) IC95%	3,71 1,08 a 12,69	3,47 1,23 a 9,78
CC (OR) IC95%	8.45 4.08 a 17.50	1.59 1,1 a-2,27

Comparación Administración vacuna frente a controles

Tiempo= variable hasta 3 semanas postvacunación

CI E. Cohortes o Casos control , calculo RR/OR, administración vacuna (RTV-RV5/RV1) y aparición invaginación

CE aquellos que no cumplían los CI

Moderado sesgo de selección
No sesgo de publicación
Alta heterogeneidad. No análisis de la sensibilidad

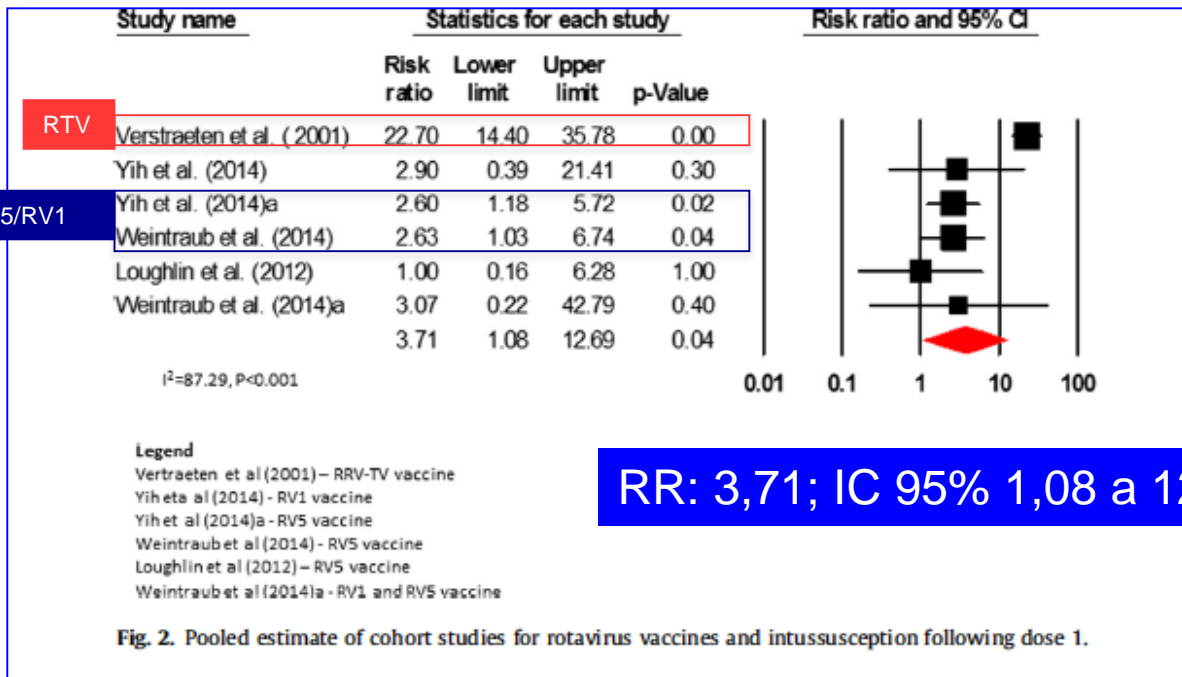


Fig. 2. Pooled estimate of cohort studies for rotavirus vaccines and intussusception following dose 1.

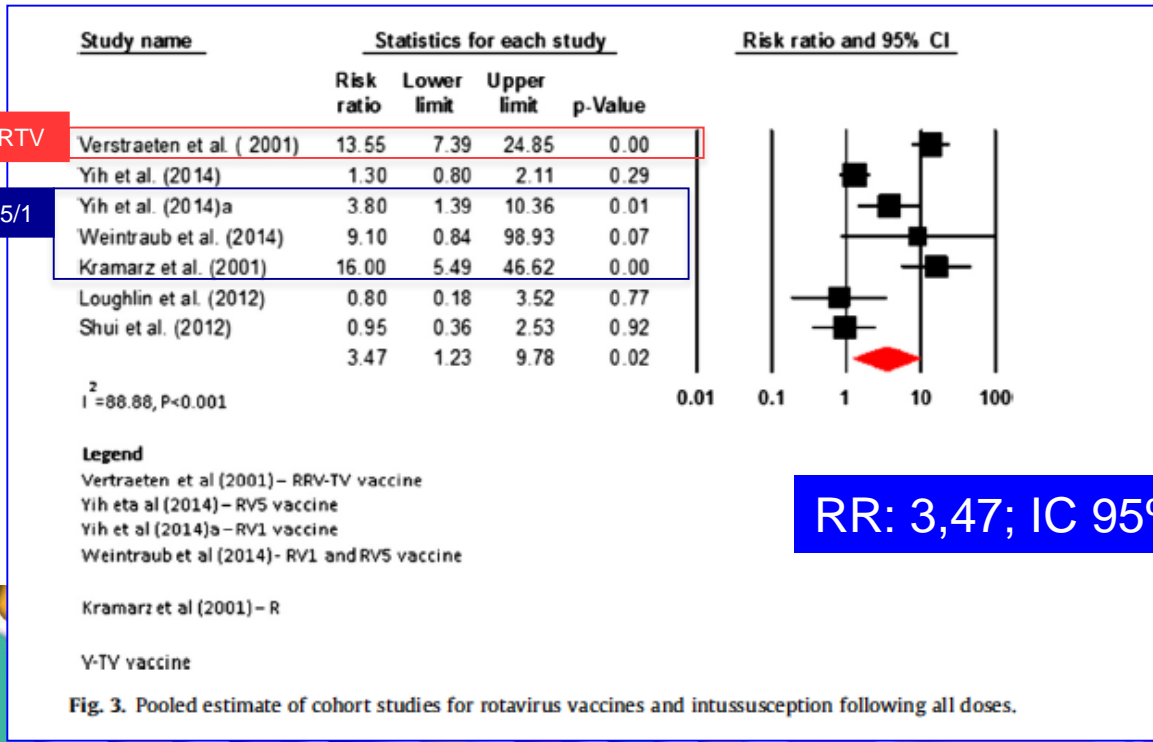
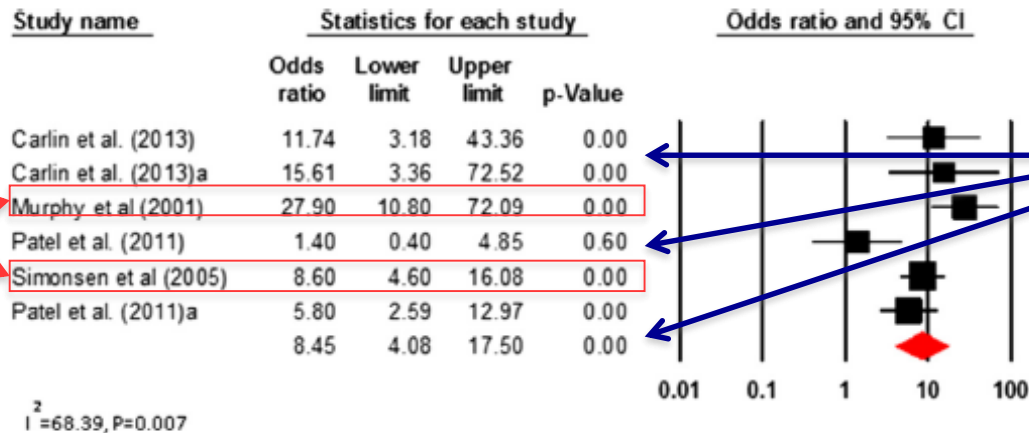


Fig. 3. Pooled estimate of cohort studies for rotavirus vaccines and intussusception following all doses.

Exceso de riesgo es 1,31 casos por cada 100.000 vacunas.

RTV



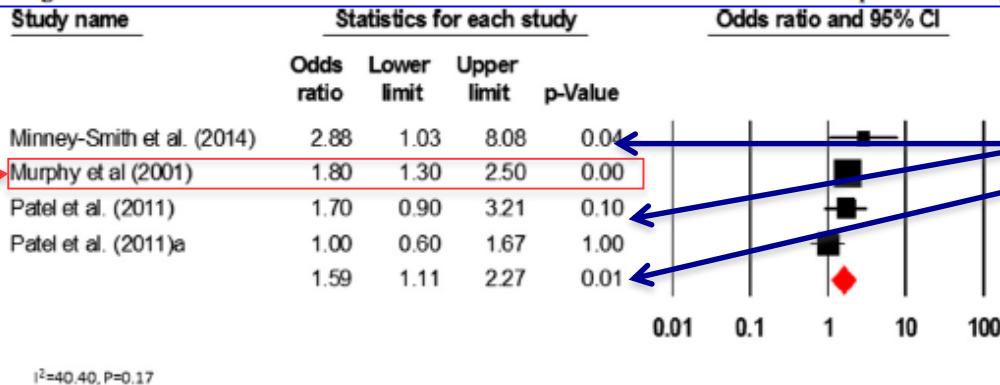
Legend

- Carlin et al. (2013) - RV 5 vaccine (Australia)
- Carlin et al. (2013)a - RV1 vaccine (Australia)
- Murphy et al (2001) - RRV-TV vaccine (USA, North America)
- Patel et al. (2011) - RV1 vaccine (Brazil, South America)
- Simonsen et al (2005) - RRV-TV vaccine (USA, North America)
- Patel et al. (2011)a - RV1 vaccine (Mexico, North America)

OR: 8,45; IC 95% 4,08 a 17,56

Fig. 4. Pooled estimate of case-control studies for rotavirus vaccines and intussusception following dose 1.

RTV



Legend

- Minney-Smith et al (2014) - RV1 and RV5 vaccines (Australia)
- Murphy et al (2001) - RRV-TV vaccine (USA, North America)
- Patel et al. (2011) - RV1 vaccine (Brazil, South America)
- Patel et al. (2011)a - RV1 vaccine (Mexico, North America)

OR: 1,59; IC 95% 1,1 a 2,27

Fig. 5. Pooled estimate of case-control studies for rotavirus vaccines and intussusception following all doses.

- **¿Qué hay de nuevo?**

1. Parece existir una relación entre la vacunación contra rotavirus y la aparición de invaginación intestinal tras la primera o cualquier número de dosis recibida.
2. Pero ocurre de forma muy infrecuente (una invaginación cada 14.000 a 69.000 primeras dosis de vacunación).
3. La vacunación evita muchos ingresos por gastroenteritis grave cada año en países ricos.

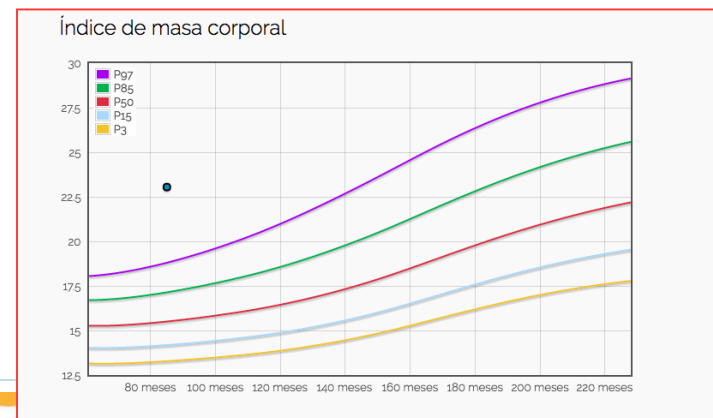


ESCENARIO 8

Obesidad y riesgo de diabetes tipo 2

Caso clínico 8:

- Niña de 7 años sin antecedentes de interés, sano y con exploración física normal. Lo estamos controlando en nuestra consulta (programa integrado de obesidad infantil) desde los siete años).
- Peso 42 Kg; talla 138 cms ; **IMC 22,05: 2,34DE(OMS)**
- La madre está preocupada porque ha oído que los niños obesos tienen mayor probabilidad de padecer diabetes en el adulto.



Caso clínico 8:

¿Hasta qué edad podemos realizar intervención en la obesidad infantil?

- 1. Hasta los 7 años
- 2. Hasta los 13 años
- 3. Hasta los 15 años
- 4. Es indiferente

ESCENARIO 8

Obesidad infantil y diabetes tipo 2 adulto

¿Qué sabemos?

1. Se sabe que las intervenciones en los estilos de vida dirigidas a perder peso en adultos obesos disminuye la aparición de la diabetes tipo 2.
2. Los valores altos de IMC en el niño se asocian con diabetes tipo 2.
3. Existe controversia de si la pérdida de peso en niños obesos disminuye la aparición de diabetes tipo 2 y cuál sería la mejor edad.

TBjerregaard LG, Jensen BW, Ångquist L, Osler M, Sørensen TIA, Baker JL. Change in Overweight from Childhood to Early Adulthood and Risk of Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2018;378(14):1302-1312.

Cohortes



CI datos Peso/talla/ a los 7-13 años.
Cociente intelectual y educación
CE ?

Clasificar / Medir

Exposición
IMC sobrepeso y obesidad 7,13,26 años

7 años: 3373/62565 = 5,4%
13 años: 3373/62565 = 5,5%
26 años: 5108/62565 = 8,2%%

Comparación
IMC obesos/no obesos

Efecto

Aparición diabetes tipo 2 edad 30-60 años

+

7 años. HR= 0,96
(IC95%: 0,78 a 1,21

7 y13 años. HR= 1,51
(IC95%: 1,13 a 2,03

7 y13 y 26 años. HR= 4
(IC95%: 3,45 a 4,63

Tiempo= 48 años



1/1/1977

31/12/2015

Ajuste edad reclutamiento, inteligencia, educación

Pérdidas 8,35%

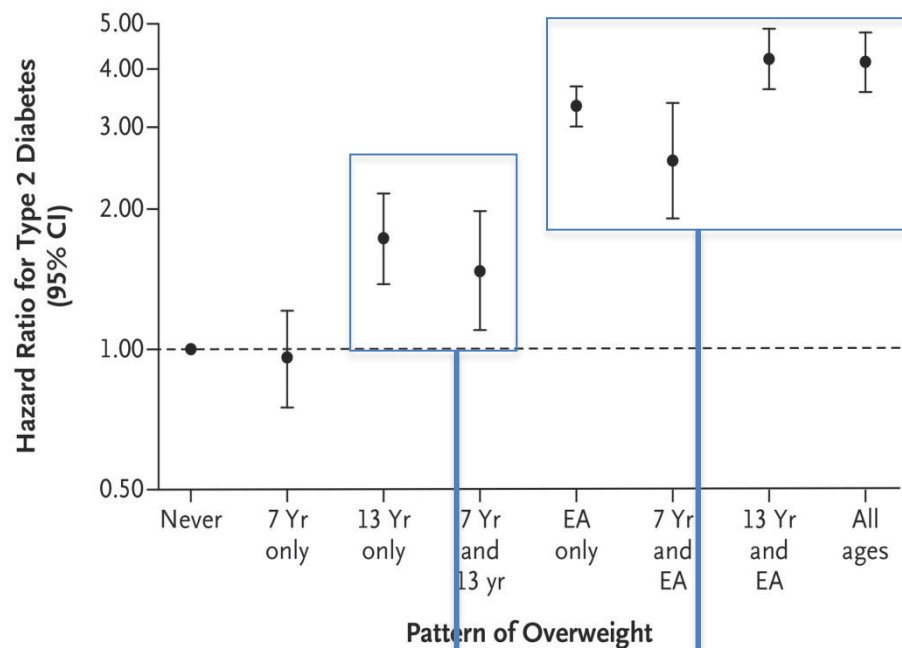


Table 2. Adjusted Model of Patterns of Overweight from Childhood to Early Adulthood and the Risk of Type 2 Diabetes at 30 to 60 Years of Age.*

Variable	No. of Cases	Hazard Ratio for Type 2 Diabetes (95% CI)
Pattern of overweight†		
Never	2798	Reference
7 yr only	70	0.99 (0.78–1.25)
13 yr only	78	1.70 (1.35–2.12)
7 and 13 yr only	45	1.51 (1.13–2.03)
Early adulthood only	451	3.24 (2.93–3.58)
7 yr and early adulthood only	48	2.55 (1.92–3.39)
13 yr and early adulthood only	186	3.87 (3.33–4.49)
All ages	191	4.00 (3.45–4.63)
Intelligence-test score‡		
Low	1604	Reference
Medium	1319	0.86 (0.80–0.93)
High	944	0.70 (0.63–0.77)
Education§		
Short	1204	Reference
Medium	1508	0.84 (0.78–0.91)
Long	1155	0.75 (0.67–0.83)
Age at conscription	3867	0.93 (0.91–0.95)

* Data were stratified according to year of birth; in total, there were 62,565 observations and 3867 cases of type 2 diabetes diagnosed between 30 and 60 years of age. CI denotes confidence interval.

† Overweight was defined with the use of age-specific cutoff values for BMI proposed by the Centers for Disease Control and Prevention for boys (for age 7 years, ≥ 17.38 ; 13 years, ≥ 21.82 ; and early adulthood, ≥ 25).

‡ The intelligence-test scores were divided into three strata according to percentile.
 § Education was defined as short (7 to 10 years of primary school, with or without finals), medium (skilled training in industry, trade, or craft), or long (9 to 12 years of middle and secondary school or higher education).



¿Qué hay de nuevo?

1. La obesidad a los 7 años aislada no es un factor de riesgo para diabetes tipo 2 edad adulta.
2. La obesidad mantenida a los 7 y 13 años presenta un 51% más de riesgo de diabetes tipo 2 edad adulta.
3. La obesidad mantenida en el adulto joven multiplica por 4 el riesgo de presentar diabetes en la edad adulta tardía.
4. Existe una ventana de oportunidad para la intervención en la obesidad infantil entre los 7 y 13 años.



ESCENARIO 9





Lidocaína liposomal y dolor a la vacunación

Caso clínico 9:

- Lactante de 4 meses que acude para vacunación sistemática, está sano y no presenta ningún problema.
- La madre nos comenta que en la dosis anterior de vacunas, a los 2 meses, lloró desconsoladamente durante y después de la misma.
- No pregunta que si existe algún método para calmar el dolor vacunal

Caso clínico 9:

¿Qué analgésico recomendamos para el dolor vacunal?

-  1. Lactancia materna
-  2. Succión no nutritiva
-  3. Sacarosa
-  4. Tranquilizar al niño

ESCENARIO 9

Lidocaína liposomal y dolor vacunal

- **¿Qué sabemos?**

1. Se han descrito diversas intervenciones eficaces para mitigar el dolor asociado a la inmunización.
2. Ligadas al procedimiento (no aspirar durante la vacunación, dejar al final la vacuna más dolorosa, el muslo como zona de la inyección).
3. Ligadas con intervenciones físicas (lactancia materna, succión no nutritiva, posición sentada o acariciar).
4. Sustancias farmacológicas como la lidocaína tópica.

Taddio A, Riddell RP, Ipp M, Moss S, Baker S, Tolkin J, et al. Relative effectiveness of additive pain interventions during vaccination in infants. CMAJ. 2017;189(6):E227-E234.

ECA

Población

Lactantes >2 meses
838 elegibles



CI Lactantes sanos programa vacunación
CE < 36 semanas.
Ingresados. Alérgicos a anestésicos.

Intervención

4 grupos intervención a los 2-4-6-12 meses

Asignar (Aleatorio)

Grupo	N
Placebo	88
Video	89
Sacarosa	88
Sacarosa + lidocaína	87

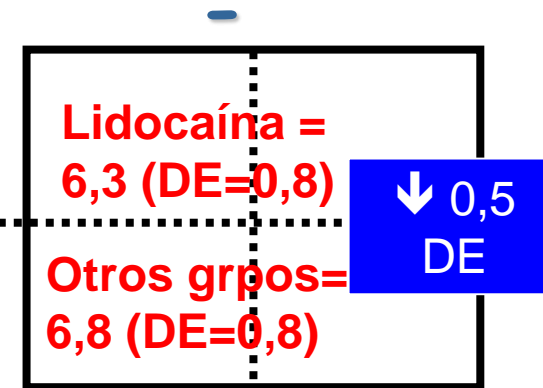
Comparación

Escala de dolor a los 2-4-6-12 meses

Ciego correcto

Efecto

Dolor. Escala validada (0-10) medida: DE



Tiempo = 4 años

Pérdidas <20%
Análisis por IT.

Estudio tamaño muestral. Los no elegidos no diferían de los elegidos

Limitación: no se tuvo en cuenta la acción de la LM

- **¿Qué hay de nuevo?**

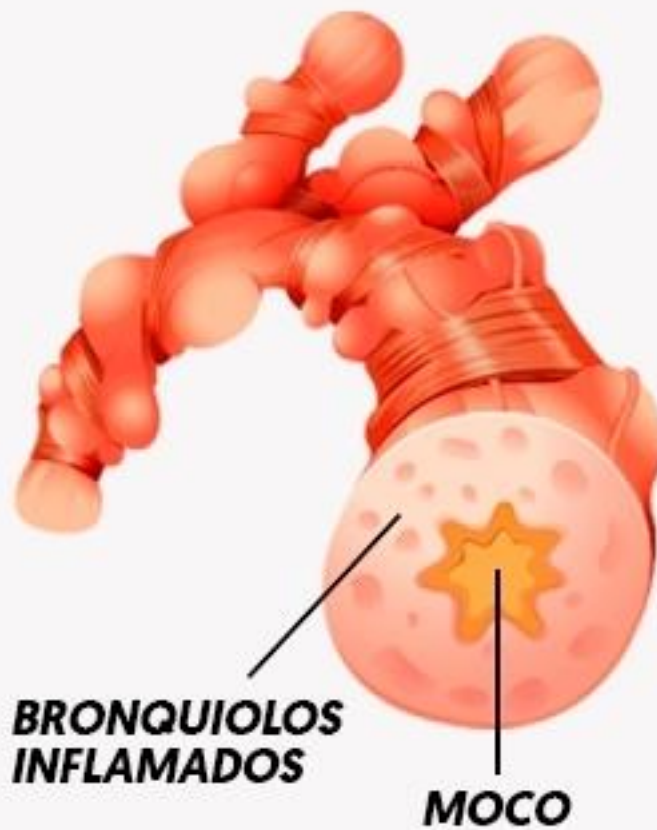
1. La lidocaína liposomal tópica parece disminuir discretamente el dolor tras la vacunación.
2. No disminuye la duración del llanto ni aumenta la satisfacción de los padres.
3. Si tenemos en cuenta la evidencia disponible de otros estudios, la lactancia materna durante la vacunación ofrece una mayor analgesia que otras medidas, incluida la lidocaína tópica.
4. Los resultados no sería generalizables ni la Lidocaína liposomal está comercializada por ahora en España.

Fernández Rodríguez M, Díaz Cirujano AI. ¿Es eficaz la lidocaína liposomal tópica para prevenir el dolor asociado a la vacunación? Evid Pediatr. 2018;14:11.

NORMAL



BRONQUIOLITIS



ESCENARIO 10

Suero salino hipertónico nebulizado en bronquiolitis

Caso clínico 10:

- Niño de 4 meses que acude a nuestra consulta por fiebre, tos productiva y disnea de 12 horas de evolución. Sin antecedentes familiares ni personales.
- Se le informa a la madre que presenta una bronquiolitis y que el tratamiento consiste en extracción de la mucosidad, líquidos frecuentes y tomas mas frecuentes y menos cuantiosas junto con medidas posturales.
- La madre nos comenta que ha oído que los aerosoles de suero salino pueden mejorar los síntomas.

Caso clínico 10:

¿Qué tratamiento recomendamos en la bronquiolitis aguda en atención primaria?

1. Corticoides sistémicos.
2. Adrenalina nebulizada + Suero salino hipertónico.
3. Suero salino hipertónico y/o broncodilatadores.
4. Medidas de soporte

ESCENARIO 10

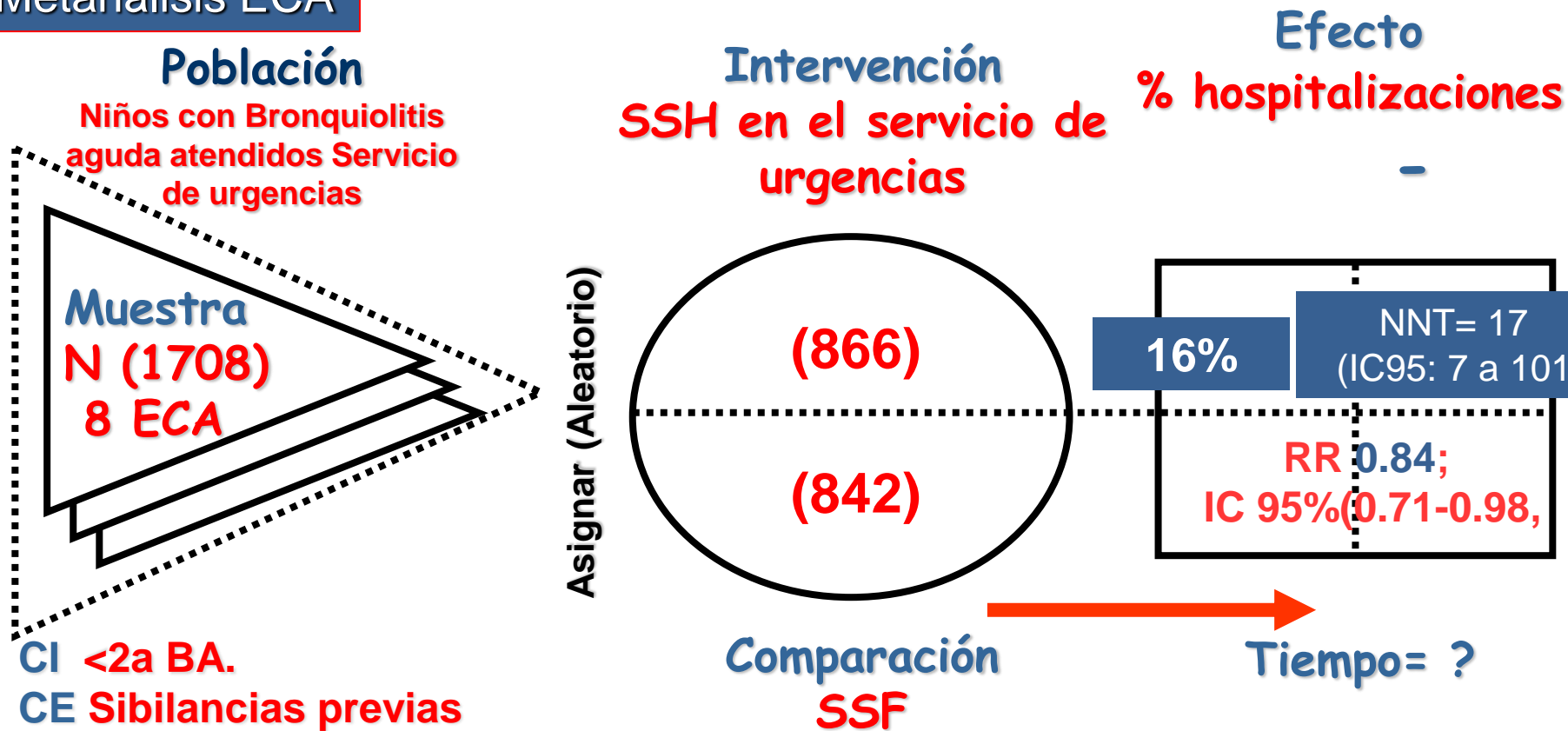
Suero salino hipertónico (SSH) y bronquiolitis

- **¿Qué sabemos?**

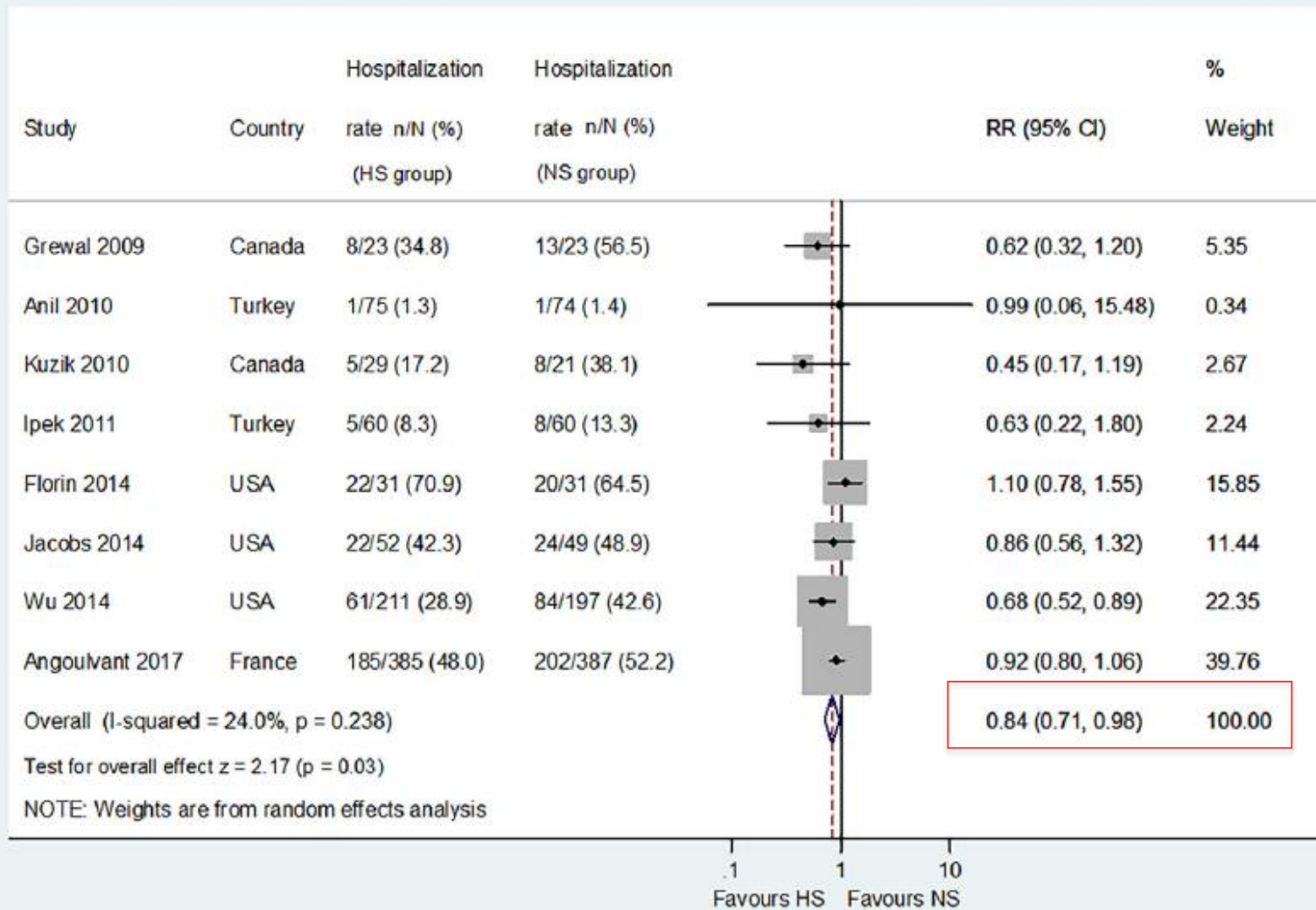
1. La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa viral en la que existe infiltrado peribronquial, edema mucosa y submucosa, necrosis responsable del cuadro clínico
2. No contamos con tratamientos eficaces.
3. Sólo contamos el soporte respiratorio, nutricional y el tratamiento sintomático.
4. La solución salina hipertónica (SHS) se cree que hidrata el moco de las vías respiratorias, mejora el aclaramiento mucociliar y reducir el edema de la pared de las vías respiratorias
5. Aunque en algunos estudios el SSH parece disminuir la estancia hospitalaria no está claro su uso en el ámbito hospitalario.

Zhang L, Gunther CB, Franco OS, Klassen TP. Impact of hypertonic saline on hospitalization rate in infants with acute bronchiolitis: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2018; doi: 10.1002/ppul.24066.

Metanálisis ECA



Baja heterogeneidad. Bajo sesgo de publicación



Análisis de la sensibilidad: ingreso <20% grupo SSF
 Los resultados no cambiaron con una heterogeneidad moderada

RR: 0,83%; IC: 0,69-1;p=0,05. I² 43%.

Mayor eficacia cuando se utiliza junto con broncodilatador al menos 3 dosis

↓ 28% ingresos

TABLE 2 Subgroup analyses of the effects of HS on risk of hospitalization in infants with acute bronchiolitis

Subgroups	Trials (n)	Patients (n)	Effect size (RR, 95%CI)	P-value	I ² (%)
Upper age limits					
Up to 12 months	2	818	0.86, 0.64-1.15	0.31	26
Up to 18-24 months	6	890	0.80, 0.62-1.02	0.08	27
HS mixed with bronchodilator					
Yes	5	466	0.72, 0.52-0.99	0.04	0
No	3	1242	0.87, 0.68-1.11	0.27	66
Number of nebulization					
1-2 doses	5	1130	0.92, 0.81-1.04	0.21	0
Multiple-doses (≥3)	3	578	0.65, 0.51-0.84	0.01	0
Sample size					
<200	6	528	0.86, 0.66-1.11	0.24	8
≥200	2	1180	0.81, 0.59-1.09	0.16	75
Risk of bias					
Low	6	1439	0.83, 0.69-1.00	0.05	43
Unclear/high	2	269	0.66, 0.24-1.78	0.41	0

Bajo riesgo de sesgo

- **¿Qué hay de nuevo?**
- La magnitud del efecto es escasa y la calidad de la evidencia moderada.
- La mayoría de los estudios son de pequeño tamaño muestral, aunque la heterogeneidad estadística es pequeña y el sesgo bajo, la heterogeneidad clínica es importante.
- Aunque el suero hipertónico podría tener cierto efecto, no está claro si debe recomendarse su uso rutinario.

Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas científicas

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

