



Sábado 16 de febrero de 2019

Mesa redonda:

Los artículos científicos de mayor impacto ¿qué nos enseñan?

Moderadora:

Paz González Rodríguez

Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.

Coordinadora del Grupo de trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE).

■ Los artículos científicos de mayor impacto ¿qué nos enseñan?

Carlos Ochoa Sangrador

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora. Miembro del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE). Codirector de Evidencias en Pediatría.

Javier González de Dios

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Alicante. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Alicante. Miembro del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE).

Textos disponibles en
www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

Ochoa Sangrador C, González de Dios J. Los artículos científicos de mayor impacto ¿qué nos enseñan? En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 37-41.



Comisión de Formación Continua
de los Profesionales Sanitarios de
la Comunidad de Madrid

Los artículos científicos de mayor impacto ¿qué nos enseñan?

Carlos Ochoa Sangrador

Servicio de Pediatría. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Miembro del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE). Codirector de Evidencias en Pediatría.

cochoas2@gmail.com

Javier González de Dios

Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de Alicante. Facultad de Medicina. Universidad Miguel Hernández. Alicante. Miembro del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia (GT-PBE).

En esta ponencia se presentan los 10 artículos publicados en el último año más relevantes para la Pediatría de Atención Primaria, es decir, aquellos con más validez, importancia y aplicabilidad en la práctica clínica. Dicha selección se ha realizado a partir de los artículos valorados críticamente (AVC) publicados o en proceso de publicación en la revista secundaria *Evidencias en Pediatría* (EeP).

EeP es una revista electrónica cuyos contenidos son elaborados por el Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría y de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria, grupo compuesto por pediatras que ejercen su labor en diversos ámbitos asistenciales (Atención Primaria y Atención Hospitalaria) y en distintas especialidades (Pediatría general, Neonatología, Nefrología, Neumología, Neurología, Cirugía, etc.). EeP es una publicación secundaria cuyos contenidos son elaborados conforme a los postulados metodológicos de la medicina basada en la evidencia.

En el procedimiento de selección de artículos se ha tenido en cuenta su puntuación de calidad, sistemáticamente asignada en el proceso editorial de EeP y criterios subjetivos temáticos relacionados con la Pediatría de Atención Primaria. A continuación se presenta un resumen de cada artículo y su valoración crítica; el orden de los mismos no implica jerarquía de importancia. El lector que quiera ampliar información puede consultar los artículos originales o acudir a la web de EeP y

consultar los resúmenes estructurados y los comentarios críticos disponibles.

EL AUMENTO TRANSITORIO DE DOSIS DE CORTICOIDES INHALADOS DE MANTENIMIENTO EN ASMÁTICOS, AL INICIO DE SÍNTOMAS, NO PARECE EFICAZ

Aunque no existe información que apoye la eficacia del aumento de dosis transitoria de corticoides inhalados en asmáticos con tratamiento de mantenimiento, al inicio de síntomas de exacerbación, es una práctica frecuente. En un ensayo clínico controlado doble ciego se ha evaluado la eficacia de quintuplicar la dosis de fluticasona inhalada durante siete días, en pacientes con asma persistente leve-moderado en tratamiento de mantenimiento a dosis bajas. El grupo control recibió un placebo equivalente. No hubo diferencias significativas entre grupos en la tasa de exacerbaciones asmáticas que requirieran corticoides sistémicos (0,47 crisis por año en el grupo con aumento de dosis y 0,37 en el grupo control)¹. Asimismo, se observó que el grupo con altas dosis intermitentes tuvo un menor ritmo de crecimiento, aunque las diferencias no llegaron a ser estadísticamente significativas. El aumento programado de dosis de corticoides inhalados, en pacientes con dosis de mantenimiento, no parece estar justificado. Debemos tener en cuenta que el riesgo de recaída va a depender más de la adecuación del tratamiento de mantenimiento que de la eficacia de dosis altas intermitentes de corticoides inhalados.

LOS MARCADORES SEROLÓGICOS DE ENFERMEDAD CELÍACA SON VÁLIDOS, PERO NO LO SUFICIENTE COMO PARA REALIZAR EL DIAGNÓSTICO EN PACIENTES DE BAJO RIESGO

Con el conocimiento de los factores genéticos y el desarrollo de los métodos serológicos, la necesidad de realizar biopsias intestinales para el diagnóstico de enfermedad celíaca ha ido decreciendo. Desde 2012, los pacientes con criterios clínicos, genéticos y serológicos claros pueden ser diagnosticados sin biopsia. En este estudio se valoró la validez de los

anticuerpos IgA antitransglutaminasa (AcATG) combinados, bien con determinación de IgA o con anticuerpos antipeptidodeaminado de gliadina tipo IgG (AcAPDG), en una muestra de pacientes con indicación de biopsia intestinal por sospecha de enfermedad celíaca². Se consideró positiva una serología con niveles de anticuerpos 10 veces superiores al valor de referencia y dudosos valores intermedios. Se calcularon valores predictivos realizando ajustes bayesianos de las serologías y diagnósticos dudosos. En el 59% de los casos se confirmó la enfermedad, sin diferencias entre pacientes sintomáticos y asintomáticos. La combinación AcATG + IgA tuvo un valor predictivo positivo (VPP) del 98% y uno negativo (VPN) del 93,4%. Para la combinación AcATG + AcAPDG los valores fueron del 98,8 y el 95,8%. Estos valores predictivos solo son aceptables para pacientes con alto riesgo de enfermedad. Asumiendo una prevalencia del 2% (población general en nuestro medio), la probabilidad posprueba positiva caería hasta un 15%, valor insuficiente para establecer el diagnóstico, por lo que sería necesario recurrir a la biopsia, siguiendo las recomendaciones actuales de la ESPGHAN³. Algo similar ocurrirá con prevalencias medias, lejanas de las observadas en este estudio, por lo que la estimación del riesgo del paciente va a resultar fundamental a la hora de plantear la estrategia diagnóstica.

LACTOBACILLUS REUTERI PARECE EFICAZ EN EL TRATAMIENTO DEL CÓLICO DEL LACTANTE ALIMENTADO AL PECHO

Aunque los cólicos del lactante sean una entidad leve y autorresolutiva, los trastornos que generan en el entorno familiar y la carga de consultas y tratamientos dietético-medicamentosos que inducen, nos obligan a evaluar la eficacia de las opciones terapéuticas de que disponemos. Existe evidencia discordante sobre la eficacia de los probióticos en el tratamiento del cólico del lactante. En esta revisión sistemática se analizan los datos individuales de 345 lactantes, mayoritariamente alimentados al pecho, de cuatro ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo⁴. La intervención consistió en la administración de *Lactobacillus reuteri* DSM17398 (10⁸ UFC/5 gotas al día)

durante 21 o 28 días. Se observó una reducción del tiempo medio de llanto o irritabilidad diario de 25,4 minutos, con una probabilidad casi el doble de mejora global, solo significativa en los lactantes alimentados al pecho. *L. reuteri* parece una alternativa parcialmente eficaz en el cólico del lactante alimentado al pecho, a considerar antes de otras opciones dietético-medicamentosas; la evidencia disponible no permite hacer recomendaciones para lactantes con lactancia artificial.

LA VACUNACIÓN FRENTE A ROTAVIRUS PODRÍA INICIARSE DESDE EL NACIMIENTO

La vacunación frente a rotavirus en el periodo neonatal podría tener ventajas al adelantar la protección y reducir los riesgos, por ser un periodo de baja frecuencia de invaginación intestinal. Una nueva vacuna desarrollada a partir de una cepa de rotavirus neonatal humano (RV3-BB), aislada en las heces de lactantes asintomáticos, naturalmente atenuada, parece eficaz y segura para su administración en el periodo neonatal. En este ensayo clínico aleatorizado y doble ciego se comparó la eficacia de dos pautas de vacunación con inicio en los primeros días de vida o a las ocho semanas de vida, frente a placebo⁵. La incidencia acumulada a los 18 meses de gastroenteritis por rotavirus grave fue de 1,4% con la pauta neonatal, 2,7% con la pauta de lactante y 5,6% con placebo, lo que supone una eficacia del 75 y 51% respectivamente frente a placebo. Solo hubo un caso de invaginación intestinal en uno de los que recibió la pauta de lactante. La vacunación frente a rotavirus con esta vacuna podría iniciarse en los primeros días de vida, con buena eficacia y potencial mayor cumplimiento y seguridad.

LAS VACUNAS FRENTE A ROTAVIRUS INCREMENTAN EL RIESGO DE INVAGINACIÓN INTESTINAL, PRINCIPALMENTE TRAS LA PRIMERA DOSIS

El aumento de riesgo de invaginación intestinal es uno de los elementos a considerar cuando se indica la vacunación frente a rotavirus. Esto es especialmen-

te importante en los países desarrollados, en los que el impacto de la gastroenteritis no es tan crítico. Esta revisión sistemática analiza los estudios de cohortes y de casos y controles que realizan estimaciones del riesgo de invaginación⁶. El análisis agrupado muestra un incremento de riesgo, tanto tras la primera dosis (riesgo relativo [RR] 3,7 para los estudios de cohortes y 8,45 para casos y controles), como tras cualquier dosis (RR 3,47 para cohortes y 1,59 para casos y controles). El riesgo se debe fundamentalmente al efecto de la vacuna tetravalente ya retirada, siendo las estimaciones para las nuevas vacunas muy heterogéneas. Se ha estimado que con estas vacunas existe un exceso de riesgo de 1,31 casos por cada 100 000 vacunas. Parece existir una relación entre la vacunación contra rotavirus y la aparición de invaginación intestinal tras la primera o cualquier número de dosis recibida, pero este evento ocurre de forma muy infrecuente (una invaginación cada 14 000 a 69 000 primeras dosis de vacunación), mientras la vacunación evita muchos ingresos por gastroenteritis grave cada año en países ricos^{7,8}.

LA OBESIDAD A LOS 7 AÑOS DE VIDA AUMENTA EL RIESGO DE DIABETES TIPO 2 SI SE MANTIENE A PARTIR DE LOS 13 AÑOS

A la hora de valorar los riesgos asociados al sobrepeso y obesidad en la infancia, interesa conocer si dicho riesgo persiste cuando el exceso de peso se corrige antes de la adolescencia, para incentivar las intervenciones preventivas precoces. En este estudio de cohortes⁹ retrospectivo se evaluó el riesgo de diabetes tipo 2 en una muestra de adultos varones daneses, que tenían mediciones de peso y talla a los 7, 13 y entre los 17 y 26 años, con prevalencias de sobrepeso respectivas de 5,4%, 5,5% y 8,2%. Los sujetos con sobrepeso a los 7 años, pero no en edades posteriores, tenían un riesgo similar que los que nunca tuvieron sobrepeso. Los que tenían sobrepeso a los 7 y 13 años, pero no en edades posteriores tenían un 47% más de riesgo (RR: 1,47), pero el riesgo era menor que el de los que además tenían sobrepeso en la edad adulta (RR: 4,14). La lucha contra el sobrepeso y obesidad debe iniciarse en la edad escolar.

LA LIDOCAÍNA LIPOSOMAL TÓPICA REDUCE DISCRETAMENTE EL DOLOR ASOCIADO A LA VACUNACIÓN

Se han descrito diversas intervenciones eficaces para mitigar el dolor asociado a la inmunización, unas ligadas al procedimiento (no aspirar durante la vacunación, dejar al final la vacuna más dolorosa, el muslo como zona de la inyección), otras relacionadas con intervenciones físicas (lactancia materna, succión no nutritiva, posición sentada o acariciar) o con sustancias farmacológicas como la lidocaína tópica. En este ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, se evaluó la eficacia de lidocaína liposomal tópica, asociada a sacarosa y medidas de contención en vacunaciones a los 2, 4, 6 y 12 meses de edad¹⁰. La lidocaína se asoció a una reducción significativa en la puntuación, equivalente a 0,5 desviaciones estándar. No se observaron diferencias en la duración del llanto o la satisfacción de los padres. La lidocaína liposomal tópica parece reducir discretamente la intensidad del dolor en la vacunación. Si tenemos en cuenta la evidencia disponible en otros estudios, la lactancia materna durante la vacunación ofrece una mayor analgesia que otras medidas, incluida la lidocaína tópica¹¹.

SIGNOS CLÍNICOS DIAGNÓSTICOS DE NEUMONÍA: MEJOR LA HIPOXEMIA Y EL TRABAJO RESPIRATORIO QUE LA TAQUIPNEA

A pesar de la alta frecuencia e importancia de la neumonía en la infancia, no contamos con criterios estándar para su diagnóstico. Algunas guías recomiendan basarlo en criterios clínicos, sin recurrir a la radiografía, en niños que no requieren ingreso hospitalario. Esta revisión sistemática revisa los estudios que han evaluado la validez diagnóstica de los síntomas y signos clínicos de neumonía frente al diagnóstico radiológico¹². La taquipnea >40 rpm mostró una escasa validez (cociente de probabilidades [CP] positivo 1,5; CP negativo 0,41). Ningún hallazgo auscultatorio se asoció a neumonía. La presencia de hipoxemia moderada (saturación de oxígeno \leq 96%; CP positivo 2,8 y CP negativo 0,46) y el aumento del trabajo respiratorio, identificado como quejido, aleteo o tiraje (CP positivo 2,1; CP

negativo 0,47), fueron los signos más asociados a la neumonía. La taquipnea, signo clásicamente referido en las recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud, es menos válido que otros datos clínicos. No obstante, este estudio no nos permite valorar el rendimiento y la seguridad del diagnóstico exclusivamente clínico de neumonía¹³.

LOS IGRA PODRÍAN SER MÁS SENSIBLES QUE LA TUBERCULINA PARA EL DIAGNÓSTICO DE TUBERCULOSIS EN NIÑOS MAYORES DE 5 AÑOS

Dada la escasa sensibilidad de las pruebas microbiológicas, el diagnóstico de tuberculosis en la infancia se basa habitualmente en la clínica, el riesgo epidemiológico, la radiología y las pruebas inmunológicas de infección. Las pruebas de liberación de interferón gamma (IGRA) constituyen una herramienta diagnóstica de infección tuberculosa, como alternativa o como complemento a la prueba de tuberculina. En este análisis de un registro norteamericano de casos de tuberculosis se evalúa la validez de ambas pruebas frente al diagnóstico microbiológico confirmado (tinción, cultivo o reacción en cadena de la polimerasa)¹⁴. La sensibilidad de los IGRA fue mayor que la de la tuberculina en mayores de cinco años (respectivamente 96 y 83%). Entre los dos y cinco años fue similar en ambas (91 y 91%), mientras que en menores de 2 años la sensibilidad de los IGRA fue menor (80 y 87%). Los resultados indeterminados de los IGRA fueron más frecuentes en menores de 1 año y en casos con infección del sistema nervioso central. En mayores de cinco años los IGRA parecen más sensibles.

NECESITAMOS MÁS EVIDENCIA SOBRE LA EFICACIA DEL SUERO HIPERTÓNICO NEBULIZADO EN BRONQUIOLITIS

No contamos con tratamientos eficaces frente a la bronquiolitis, al margen del soporte respiratorio y el tratamiento sintomático. Tras unos primeros ensayos clínicos que parecían mostrar la eficacia del suero salino hipertónico nebulizado, resultados contradictorios en nuevos estudios han motivado que no haya una recomendación clara sobre su uso. En esta nueva revi-

sión sistemática se analizan los resultados de ocho ensayos clínicos (1708 pacientes), que estudiaron el efecto del suero hipertónico frente al suero fisiológico en pacientes atendidos en servicios de urgencias¹⁵. Se observó una reducción de ingresos hospitalarios del 16%. En análisis de subgrupos se determinó un efecto significativo en los estudios que combinaron el suero con broncodilatadores, administraron al menos tres dosis y tenían bajo riesgo de sesgo. La magnitud del efecto es escasa y la calidad de la evidencia moderada, por el pequeño tamaño de la mayoría de los estudios y su heterogeneidad. Por ello, aunque el suero hipertónico podría tener cierto efecto, no está claro si debe recomendarse su uso rutinario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jackson DJ, Bacharier LB, Mauger DT, Boehmer S, Beigelman A, Chmiel JF, et al. Quintupling inhaled glucocorticoids to prevent childhood asthma exacerbations. *N Engl J Med*. 2018;378:891-901.
2. Wolf J, Petroff D, Richter T, Auth MKH, Uhlig HH, Lass MW, et al. Validation of antibody-based strategies for diagnosis of pediatric celiac disease without biopsy. *Gastroenterology*. 2017;153:410-9.e17.
3. Molina Arias M, Pérez-Moneo Agapito B. ¿Se podría diagnosticar la enfermedad celíaca solo con serología? *Evid Pediatr*. 2017;13:56.
4. Sung V, D'Amico F, Cabana MD, Chau K, Koren G, Savino F, et al. *Lactobacillus reuteri* to treat infant colic: a meta-analysis. *Pediatrics*. 2018;141.pii:e20171811.
5. 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;378:719-30.
6. Kassim P, Eslick GD. Risk of intussusception following rotavirus vaccination: An evidence based meta-analysis of cohort and case-control studies. *Vaccine*. 2017;35:4276-86.
7. Montesdeoca Melián A. Vacunas antirrotavirus e invaginación intestinal. Continúa la polémica. *Evid Pediatr*. 2017;13:59.
8. Ruiz-Canela Cáceres J, García Vera C. Las vacunas actuales frente a rotavirus incrementan el riesgo de invaginación intestinal, principalmente tras la primera dosis. *Evid Pediatr*. 2017;13:58.
9. Bjerregaard LG, Jensen BW, Ängquist 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;378:1302-12.
10. 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:E227-E234.
11. 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.
12. Shah SN, Bachur RG, Simel DL, Neuman MI. Does this child have pneumonia?: the rational clinical examination systematic review. *JAMA*. 2017;318:462-71.
13. Andrés de Llano JM, Ochoa Sangrador C. Signos clínicos diagnósticos de neumonía: mejor la hipoxemia y el trabajo respiratorio que la taquipnea. *Evid Pediatr*. 2018;14:8.
14. Kay AW, Islam SM, Wendorf K, Westenhouse J, Barry PM. Interferon- γ release assay performance for tuberculosis in childhood. *Pediatrics*. 2018;141.pii:e20173918.
15. 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;53:1089-95.

