

# Curso de LECTURA CRÍTICA



**Javier González de Dios**  
Servicio de Pediatría. Hospital General Universitario de Alicante  
Universidad Miguel Hernández. Alicante

Co-director de “Evidencias en Pediatría” y “Continuum”



**Curso Marina Salud, Hospital de Denia**  
Denia, 25 de abril 2018

# Continuum...



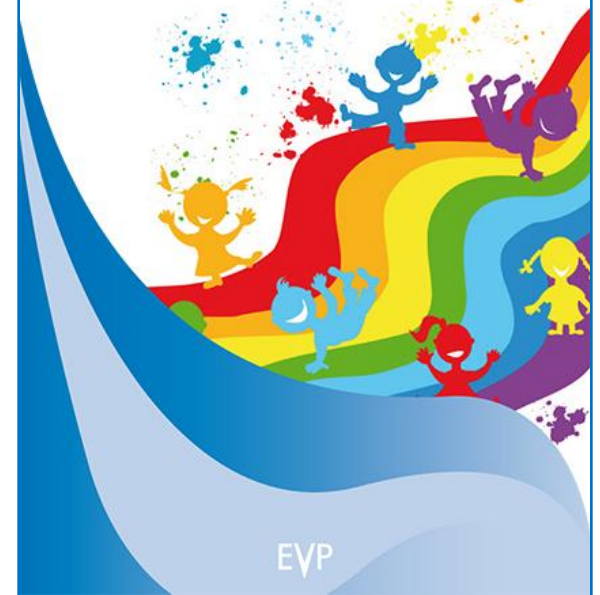
El portal de formación de la AEP  
Asociación Española de Pediatría



## EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas

Junio 2016  
Volumen 12  
Nº 2



# AEP

Asociación Española de Pediatría

### CPBE

Comité de Pediatría  
Basada en la Evidencia

# Presentaciones



**marinaSalud**  
Departamento Salud Denia

# Objetivos

## ❖ **OBJETIVO GENERAL:**

- Adquirir los conocimientos teóricos básicos sobre lectura crítica de artículos de intervenciones terapéuticas

## ❖ **OBJETIVO ESPECÍFICOS:**

- Conocer los fundamentos del ensayo clínico
- Manejar los cuestionarios sobre validez, importancia y aplicabilidad
- Adquirir los conocimientos teóricos básicos sobre medidas de efecto de una intervención terapéutica

# Guión

## ❖ Teoría:

- De cómo llegar a ser sanitario sin morir en el intento
- Manual de supervivencia en MBE:  
pasos a seguir
- El ensayo clínico

**60 min**

## ❖ Práctica:

- TALLER DE LECTURA CRÍTICA  
de un ensayo clínico

**180 min**

# ¿Nuevos HORIZONTES en la lectura de Documentos científicos?



marinaSalud  
Departamento Salud Dénia

## Hospital de Dénia

### Curso de lectura crítica

Javier González de Dios

25 de abril de 16 a 20h en el salón de actos


#### Valoración crítica de la literatura científica

- Modificar nuestra actitud ante los artículos científicos en Ciencias de la Salud.
- Aprender a evaluar sistemáticamente los resultados de trabajos publicados (validez, relevancia y aplicabilidad).
- Entender los aspectos claves de un ensayo clínico, sus virtudes y limitaciones.
- Reconocer la importancia que tienen los ensayos clínicos en la toma de decisiones.
- Adquirir autoconfianza para interpretar la literatura científica.

Jefe de Servicio de Pediatría en Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Miguel Hernández

Para profesionales sanitarios interesados en la investigación clínica

Inscripciones PeopleSoft  
181018  
formacion@marinasalud.es



# De cómo llegar a ser sanitario sin morir en el intento...

**marinaSalud**  
Departamento Salud Dénia

## Hospital de Dénia

### Curso de lectura crítica

### Javier González de Dios

25 de abril de 16 a 20h en el salón de actos

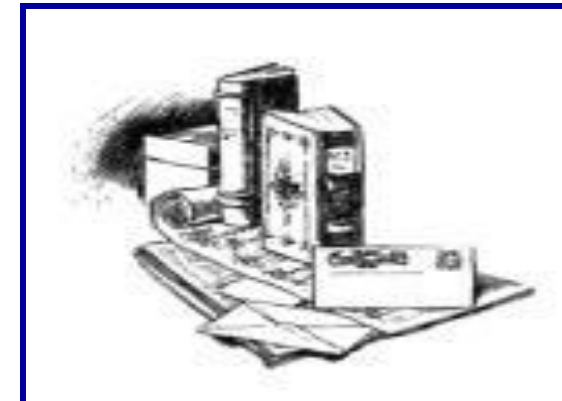
#### Valoración crítica de la literatura científica

- Modificar nuestra actitud ante los artículos científicos en Ciencias de la Salud.
- Aprender a evaluar sistemáticamente los resultados de trabajos publicados (validez, relevancia y aplicabilidad).
- Entender los aspectos claves de un ensayo clínico, sus virtudes y limitaciones.
- Reconocer la importancia que tienen los ensayos clínicos en la toma de decisiones.
- Adquirir autoconfianza para interpretar la literatura científica.

Jefe de Servicio de Pediatría en Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Miguel Hernández

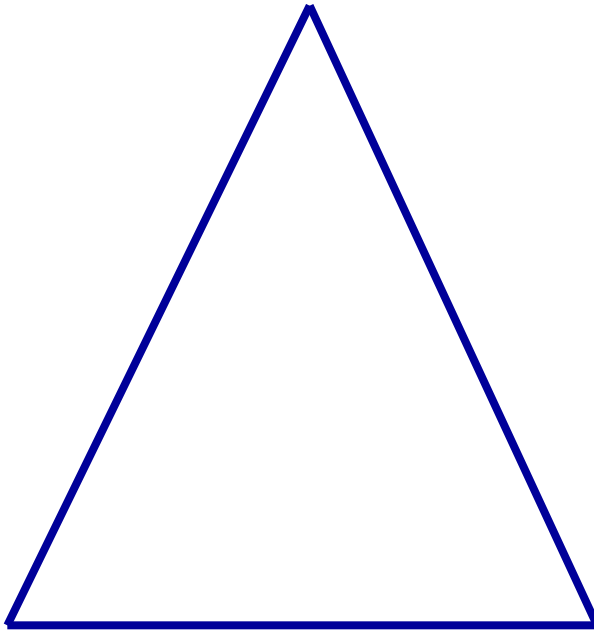
Para profesionales sanitarios interesados en la investigación clínica

Inscripciones PeopleSoft  
181018  
formacion@marinasalud.es



# La Facultad de Medicina

**Conocimientos** — // // —→ **Examen MIR**



**Habilidades**

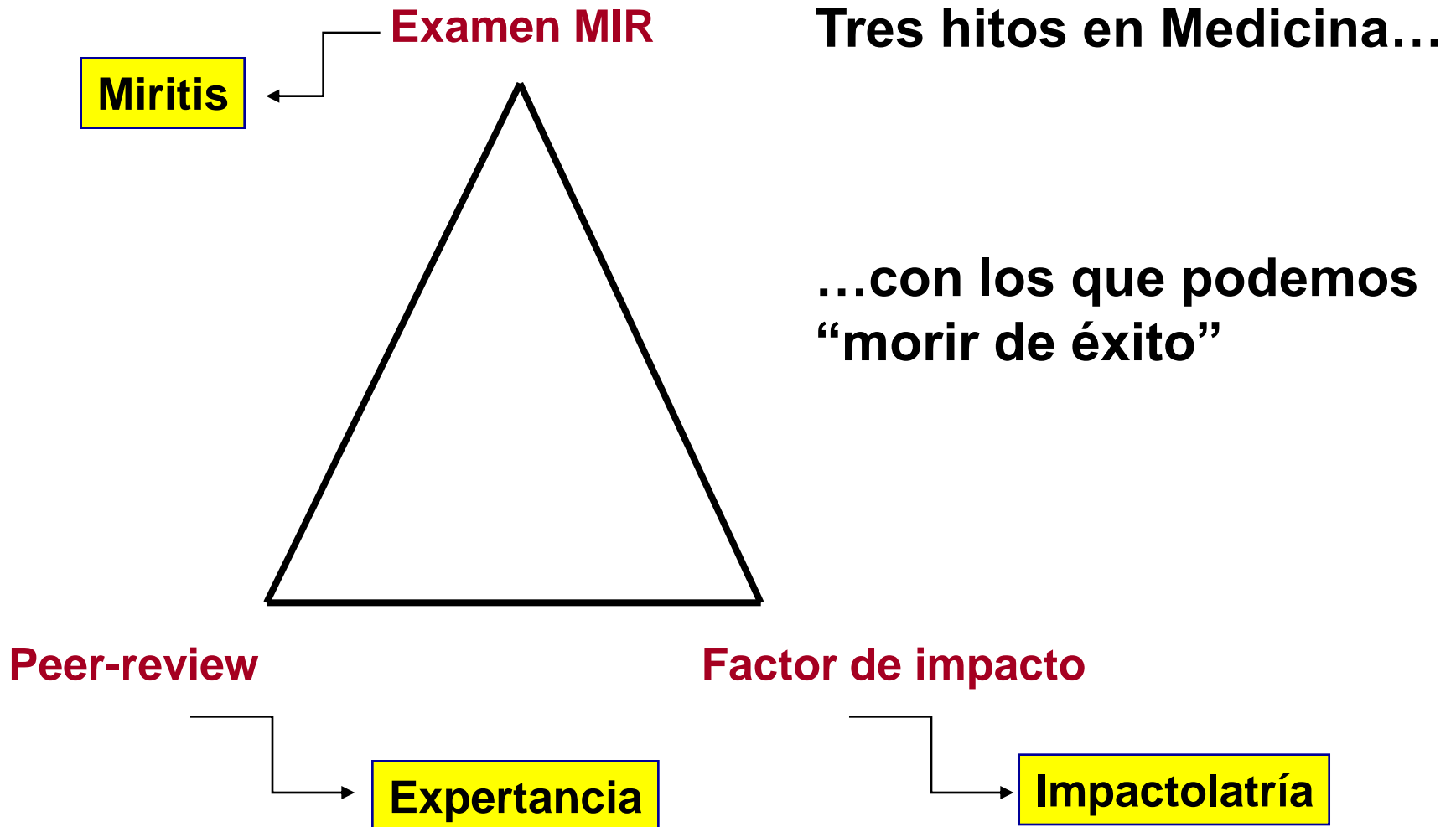
**Aptitudes**



**Teoría / Práctica**



# El entorno de la Medicina



# La práctica de la Pediatría

**Pensamiento fisiopatológico**

inductivo

deductivo

**Toma de decisiones  
en la práctica clínica**

**Objetivo: conseguir el  
mejor acto médico**

**Variabilidad en la  
práctica clínica**

lícita

ilícita

**Información  
biomédica**

cantidad

calidad

**“Infoxicación”**

## Caso clínico (1):

**Lactante de 8 meses con dermatitis atópica leve-moderada en cara, tronco y hueso poplíteo, que precisa corticoides tópicos para el control de sus eccemas**

**Pimecrolimus**

**Mejoría de la sintomatología clínica**

## Caso clínico (2):

**Lactante de 12 meses con febrícula, vómitos esporádicos y deposiciones líquidas (8 al día) de 3 días de evolución.**

**Leves signos de deshidratación**

**Rocecadotriilo**

**Disminución de la diarrea (en frecuencia y/o cantidad)**

## **Caso clínico (3):**

**RN a término nacido por cesárea urgente, efectuada por pérdida de bienestar fetal por prociencia de cordón.**

**Cianótico al nacimiento, hipotónico, FC 100 lpm y escasos movimientos respiratorios. Apgar 3 al minuto de vida.**

### **Reanimación sin oxigenoterapia**

**Efectividad a corto, medio y largo plazo en relación con la reanimación tradicional con oxigenoterapia**

## Caso clínico (4):

**Prematuro de 33 semanas de gestación, afecto de EMH leve (VM 3 días, FiO<sub>2</sub>>0,21 durante 5 días).**

**Dado de alta en noviembre, a las tres semanas de vida**

**Palivizumab**

**Prevención de la morbi-mortalidad por bronquiolitis**

# Manual de supervivencia en MBE: Pasos a seguir

**marinaSalud**  
Departamento Salud Dénia

## Hospital de Dénia

### Curso de lectura crítica

### Javier González de Dios

25 de abril de 16 a 20h en el salón de actos

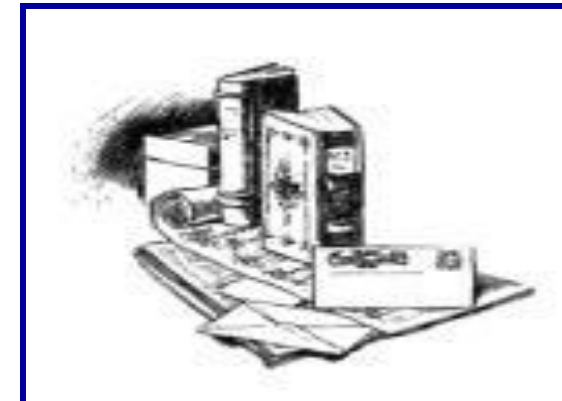
#### Valoración crítica de la literatura científica

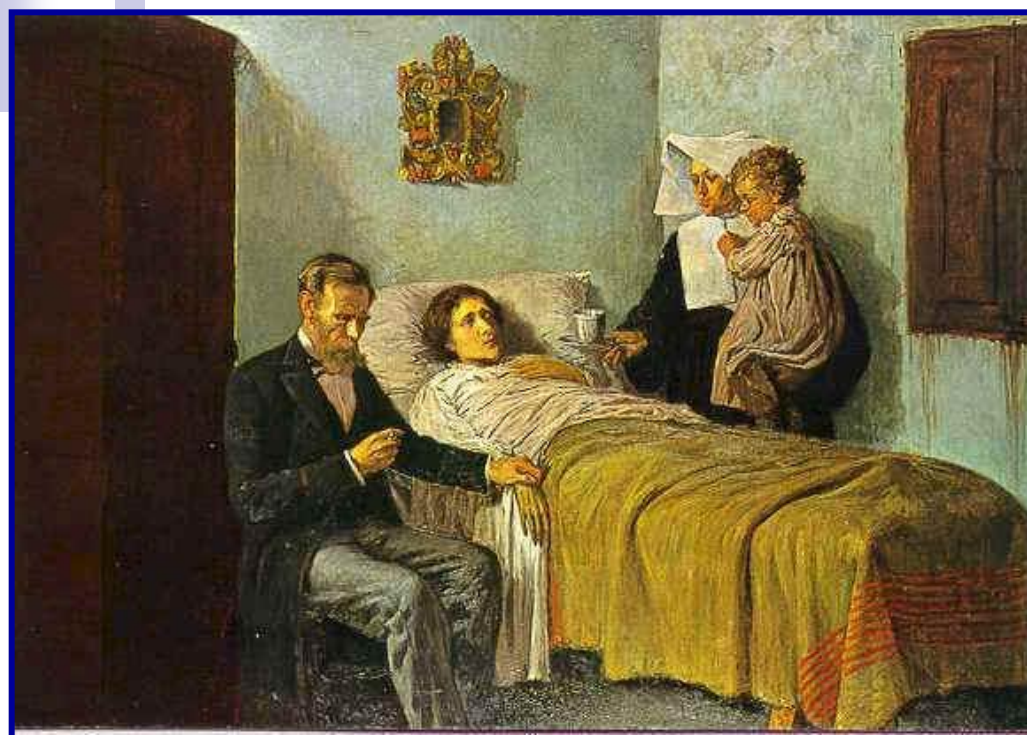
- Modificar nuestra actitud ante los artículos científicos en Ciencias de la Salud.
- Aprender a evaluar sistemáticamente los resultados de trabajos publicados (validez, relevancia y aplicabilidad).
- Entender los aspectos claves de un ensayo clínico, sus virtudes y limitaciones.
- Reconocer la importancia que tienen los ensayos clínicos en la toma de decisiones.
- Adquirir autoconfianza para interpretar la literatura científica.

Jefe de Servicio de Pediatría en Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Miguel Hernández

Para profesionales sanitarios interesados en la investigación clínica

Inscripciones PeopleSoft  
181018  
formacion@marinasalud.es





**¿Arte?**



**¿Ciencia?**



**PubMed.gov**  
U.S. National Library of Medicine  
National Institutes of Health

**trip** database

**UpToDate**

**Sumarios IME - Biomedicina**

**fisterra.com**  
Atención Primaria en la Red

**MedEdPORTAL** | AAMC

Acceso a la **WOK**

**guia salud**  
GUIAS DE PRÁCTICA CLÍNICA EN T



**La Biblioteca Cochrane Plus**

**medes**  
MEDICINA EN ESPAÑOL

**bvs** Búsqueda  
biblioteca virtual en salud

**SpringerImages**

**go pubmed**

Tesis doctorales

**Google**  
Académico BETA

**VPM** Atlas  
de Variaciones en la Práctica Médica  
EN EL SISTEMA NACIONAL DE SALUD

**NLM** NATIONAL LIBRARY OF MEDICINE

**MEDICAL SUBJECT HEADINGS** MeSH

**“INFOXICACIÓN”**

PUBMED SEARCH STRATEGIES

A man in a light blue short-sleeved shirt and dark pants stands in a room filled with metal shelving units. The shelves are packed with numerous manila-colored file folders, many of which appear disorganized and overflowing. The man is looking towards the shelves with a thoughtful expression, his hand on his hip. A large, bright yellow diagonal banner with a blue border is overlaid on the image, containing the text '¿Es la MBE la solución?' in black, bold, sans-serif font.

**¿Es la MBE la solución?**

**Primer paso: Formular una PREGUNTA clara a partir del problema clínico a analizar**

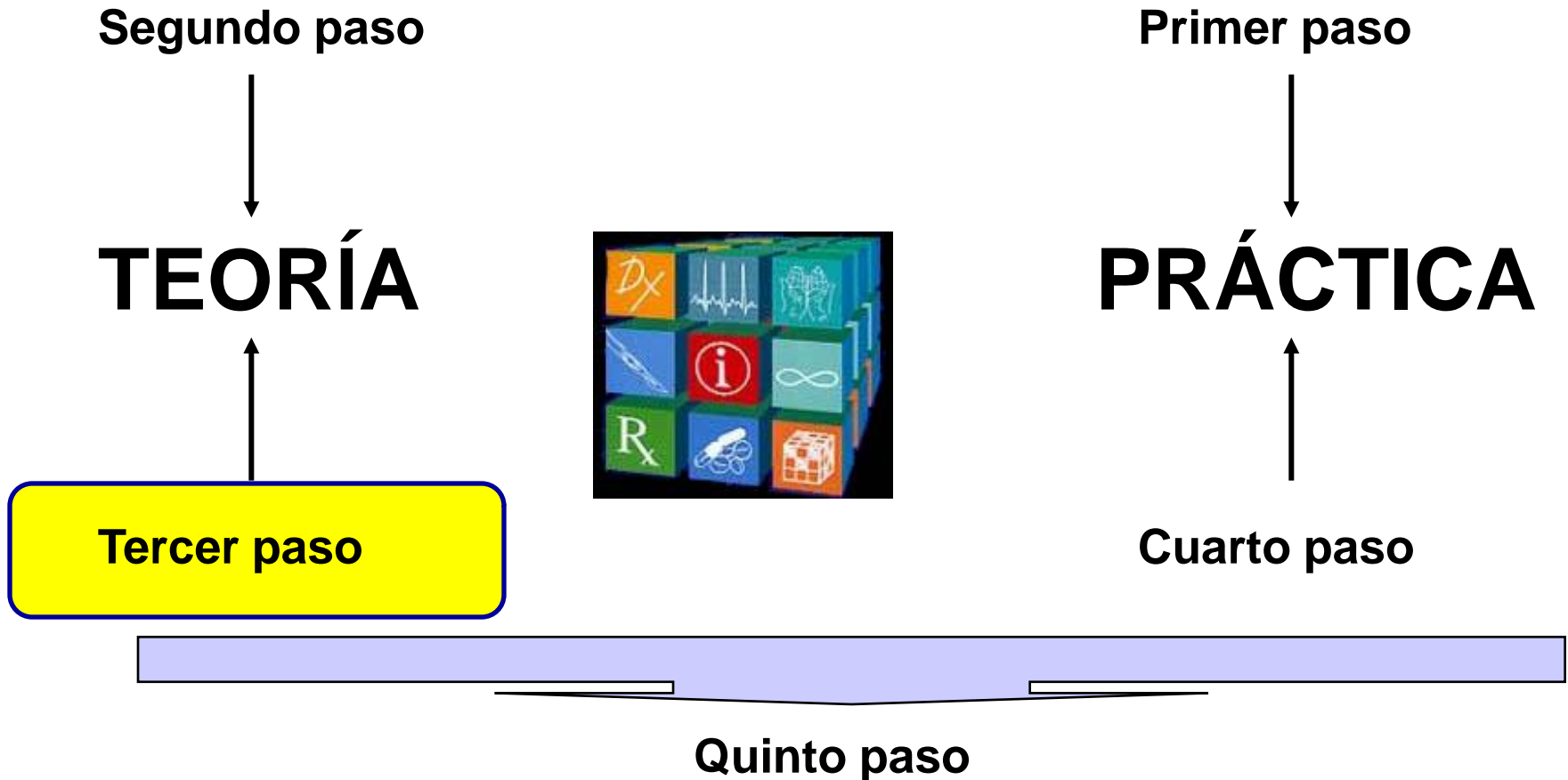
**Segundo paso: BÚSQUEDA sistemática de la MEJORES PRUEBAS disponibles en la bibliografía**

**Tercer paso: VALORACIÓN CRÍTICA de las evidencias científicas encontradas**

**Cuarto paso: APLICABILIDAD de los resultados de la valoración a nuestra práctica clínica**

**Quinto paso: ADECUACIÓN de la práctica clínica a la evidencia científica**

# ¿Medicina basada en la evidencia?



**“La MBE pretende aportar más ciencia al arte de la medicina”**

**Primer paso:**

# Pregunta clínica estructurada

Lo que bien empieza...

**OBJETIVOS:** aprender a formular PCE bien construidas y susceptibles de respuesta

## **FUNDAMENTOS:**

- conocer los elementos básicos de una PCE: PIO o PEcOt
- relacionar el tipo de pregunta con el diseño epidemiológico
- obtener de la PCE las palabras clave para la búsqueda

# PREGUNTA. Componentes PEcOt

- ✓ **P** (Paciente)
- ✓ **E** (Exposición)
- ✓ **C** (comparación)
- ✓ **O** (Outcome)
- ✓ **t** (tiempo)



Paso 1: PREGUNTA



**Segundo paso:**

# Búsqueda bibliográfica eficiente

El poder de Internet...

**OBJETIVOS:** realizar una búsqueda eficiente a través de las distintas fuentes de información

## **FUNDAMENTOS:**

- conocer las ventajas e inconvenientes de Internet para gestionar con seguridad la “infoxicación”
- estrategias de búsqueda útiles en las distintas fuentes de información (primarias, secundarias y terciarias)
- estrategias para mantenerse actualizado

# BÚSQUEDA. Fuentes de información

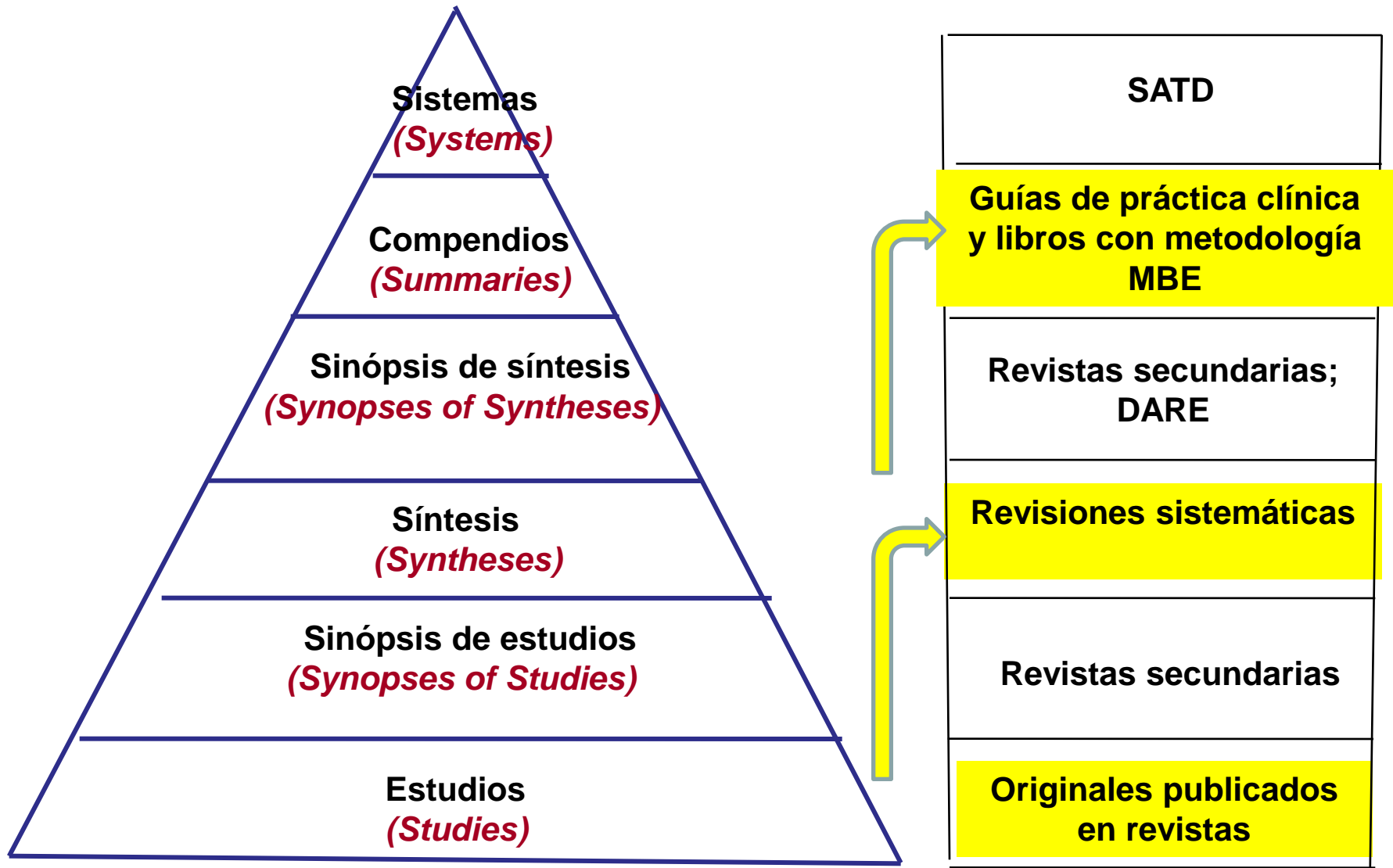
Fuentes primarias	Fuentes secundarias	Fuentes terciarias
<ul style="list-style-type: none"><li>•Revistas científicas: papel electrónicos</li><li>•Libros de texto: papel electrónicos</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•BD internacionales: Medline/PubMed Embase ISI Web Knowledge etc.</li><li>•BD nacionales: IBECS, MEDES CUIDEN, etc.</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Colaboración Cochrane</li><li>•Revistas secundarias</li><li>•Guías práctica clínica</li><li>•Informes AETS</li><li>•Bases de datos MBE</li></ul> <p><b>MBE</b></p>

**Paso 2: BÚSQUEDA**





# BÚSQUEDA. Pirámide del conocimiento “6S”



**Tercer paso:**

# Valoración crítica de documentos

Eje central de la MBE...

**OBJETIVOS:** aprender a juzgar si las pruebas son válidas, importantes y aplicables

## **FUNDAMENTOS:**

- conocer las bases teóricas del EBMWG, CASP y GT-PBE
- habituarse a la dinámica de los talleres de lectura crítica
- diferenciar la validez interna y la validez externa de los estudios
- manejar los conceptos metodológicos básicos útiles en MBE



**Cuarto paso:**

# Aplicabilidad en práctica clínica

El objetivo final...

**OBJETIVOS:** integrar la evidencia con nuestra práctica clínica e incorporarla a la asistencia de nuestro paciente

## **FUNDAMENTOS:**

- reconocer los problemas existentes para generar, acceder y aplicar las pruebas científicas
- estrategias para conseguir una Asistencia sanitaria basada en la evidencia

# APLICABILIDAD. En busca validez externa

**De la validez interna....:**

**¿son correctas las conclusiones del estudio para los pacientes que están siendo estudiados?**

Para conseguir una buena calidad se deben minimizar los:

Errores aleatorios: por azar

Errores sistemáticos (o sesgos)

**.... A la validez externa:**

**¿son aplicables las conclusiones del estudio para mis pacientes?**

Cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, *outcomes* (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (**PEcOt**)

**Paso 4: APLICABILIDAD**



**Quinto paso:**

# Adecuación de la práctica clínica a la evidencia científica

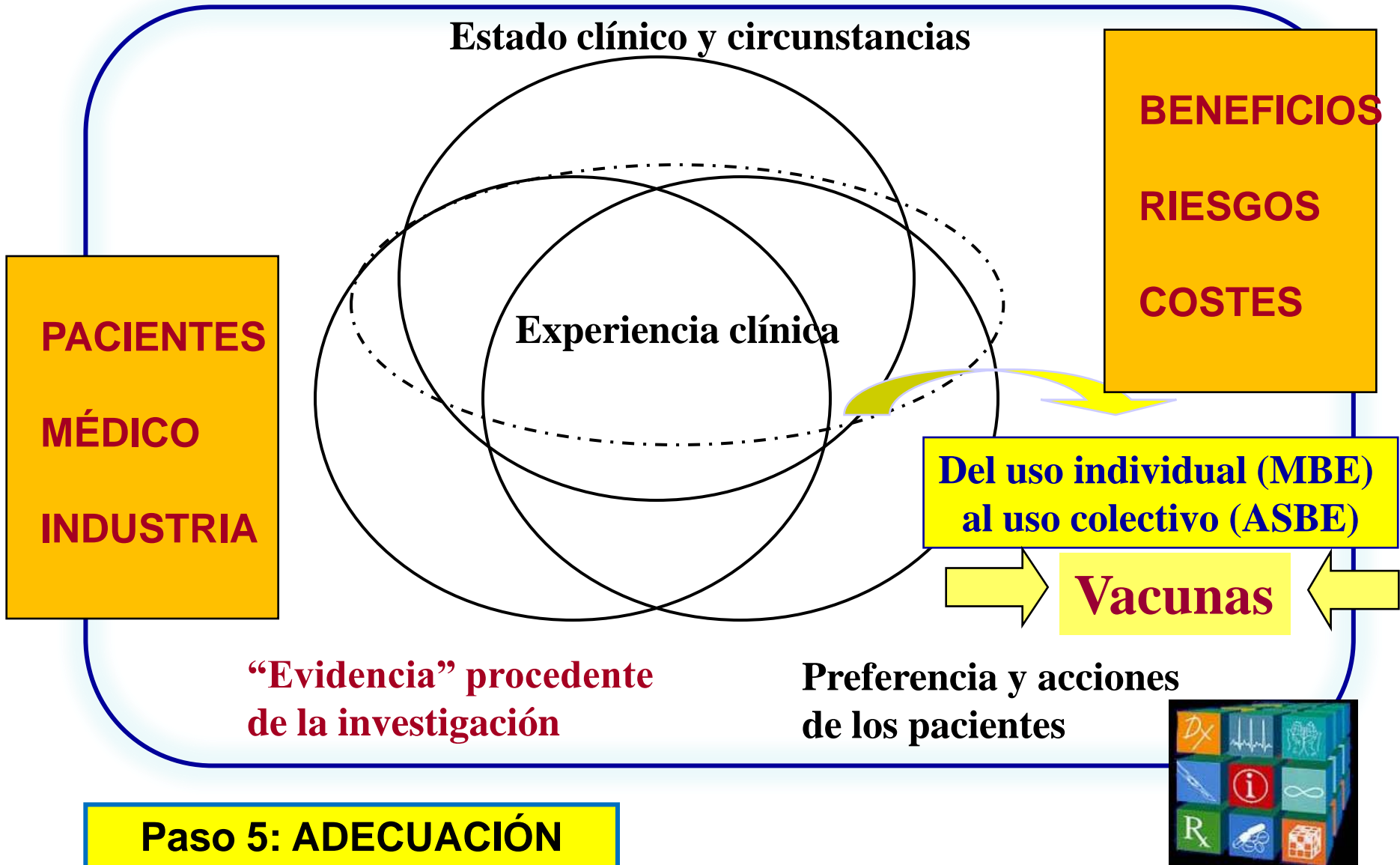
Evitar nadar para morir en la playa...

**OBJETIVOS:** reconocer que este paso es el fundamento para la utilidad de la MBE

## **FUNDAMENTOS:**

- conocer la estrategia de los estudios sobre variabilidad e idoneidad
- concretar áreas y acciones de mejora

# ADECUACIÓN. Modelo toma decisiones



# 5 pasos para un FIN

En busca de una práctica clínica que intenta **resolver de la mejor forma posible la ecuación entre “lo deseable, lo posible y lo apropiado”**, teniendo presente que la medicina es una ciencia sembrada de incertidumbre, variabilidad en la práctica clínica, sobrecarga de información, aumento de demanda y limitación de recursos





## Alternativas a la MBE \*

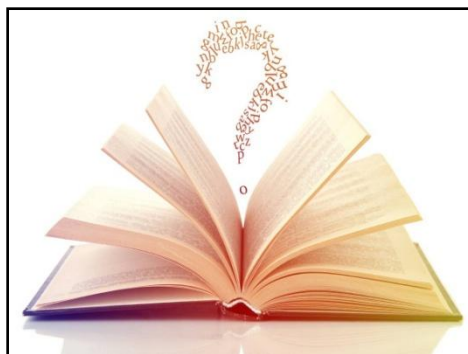
Bases para la decisión clínica	Marcador	Dispositivo de medición	Unidad de medida
Medicina basada en la <b>evidencia</b>	EC aleatorizado	RS y MA	Odds ratio
Medicina basada en la <b>eminencia</b>	Brillo del cabello blanco	Luminómetro	Densidad óptica
Medicina basada en la <b>vehemencia</b>	Nivel de estridencia	Audímetro	Decibelios
Medicina basada en la <b>elocuencia</b>	Facilidad de palabra	Tonómetro	Porcentaje de adhesión del público
Medicina basada en la <b>providencia</b>	Nivel de fervor religioso	Sextante ángulo de genuflexión	Unidades de piedad internacionales
Medicina basada en la <b>deficiencia</b>	Nivel de oscuridad	Nihilómetro	Suspiros
Medicina basada en <b>jurisprudencia</b>	Nivel de fobia a la demanda	Cualquier test imaginable	Cuenta bancaria
Medicina basada en la <b>arrogancia*</b>	Bravura	Test del sudor	Ausencia de sudor

\* Isaacs D, Fitzgerald D. Seven alternatives to evidence based medicine. BMJ. 1999; 319: 1618

# Del uso, del abuso y del mal uso de la MBE

... y las nuevas tribus urbanas \*

**“Cochranitas”**



**“Metanófilos”**



**“Casperos”**

**“UpToderos”**

\* González de Dios J, Ortega Páez E, Molina Arias M. Análisis DAFO de la Medicina basada en pruebas y nuevas tribus urbanas. Evid. Pediatr. 2014;10:40

# Sobre el “Señor de las Evidencias”...



# Una pregunta



**¿Qué porcentaje de familias numerosas (3 o más hijos) crees que hay en España...?**

# El ensayo clínico

**marinaSalud**  
Departamento Salud Dénia

## Hospital de Dénia

### Curso de lectura crítica

Javier González de Dios

25 de abril de 16 a 20h en el salón de actos

#### Valoración crítica de la literatura científica

- Modificar nuestra actitud ante los artículos científicos en Ciencias de la Salud.
- Aprender a evaluar sistemáticamente los resultados de trabajos publicados (validez, relevancia y aplicabilidad).
- Entender los aspectos claves de un ensayo clínico, sus virtudes y limitaciones.
- Reconocer la importancia que tienen los ensayos clínicos en la toma de decisiones.
- Adquirir autoconfianza para interpretar la literatura científica.

Jefe de Servicio de Pediatría en Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Miguel Hernández

Para profesionales sanitarios interesados en la investigación clínica

Inscripciones PeopleSoft  
181018  
formacion@marinasalud.es



Todo lo que  
conviene saber  
sobre estudios de  
intervención  
terapéutica



# Tipos de estudios epidemiológicos



**Experimentales**

**Manipulación  
Aleatorización**

**Cuasi-experimentales**

**Manipulación  
No aleatorización**

**No experimentales**

**No manipulación  
No aleatorización**

## **Decriptivos:**

### **1. Base poblacional:**

- Estudios ecológicos

### **2. Base individual:**

- Transversales / prevalencia
- Series de casos
- Casos único

## **Analíticos:**

### **1. Observacionales:**

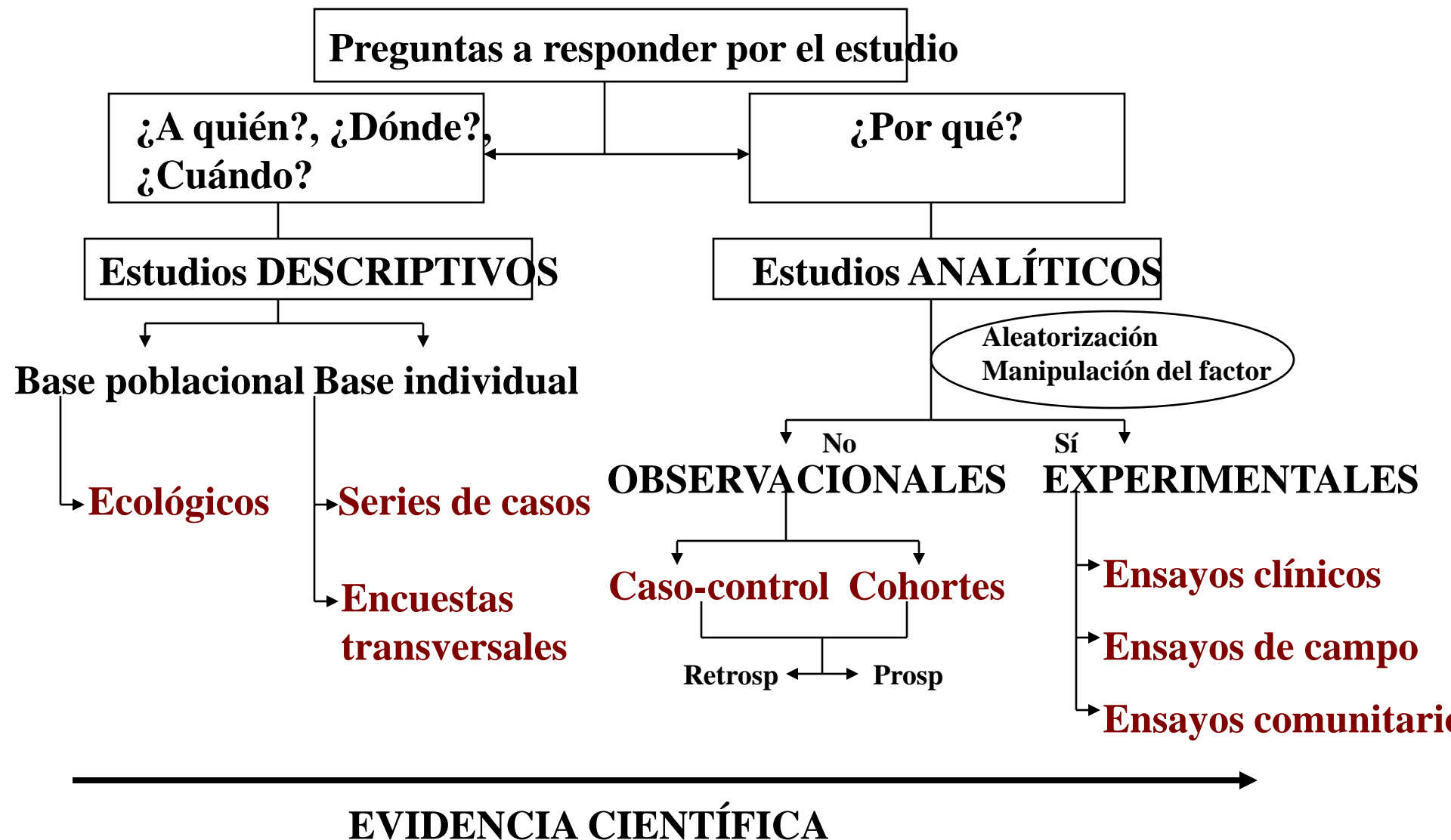
- Estudios de casos y controles
- Estudios de cohortes

### **2. Experimentales:**

- Ensayo clínico
- Ensayo de campo
- Ensayo comunitario

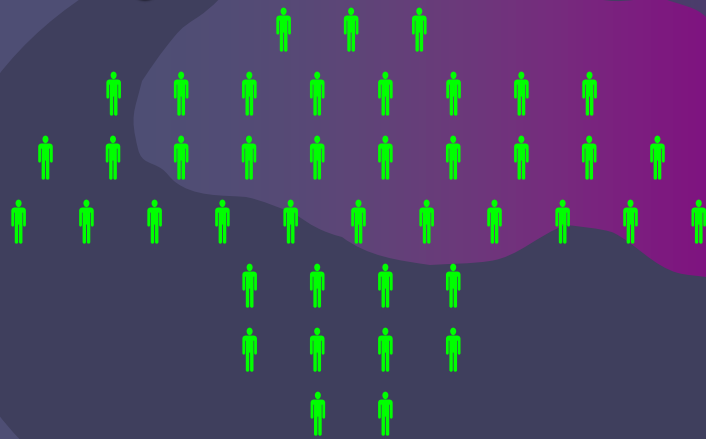


# Calidad de la evidencia científica: Tipos de diseño



# Estudios de cohortes

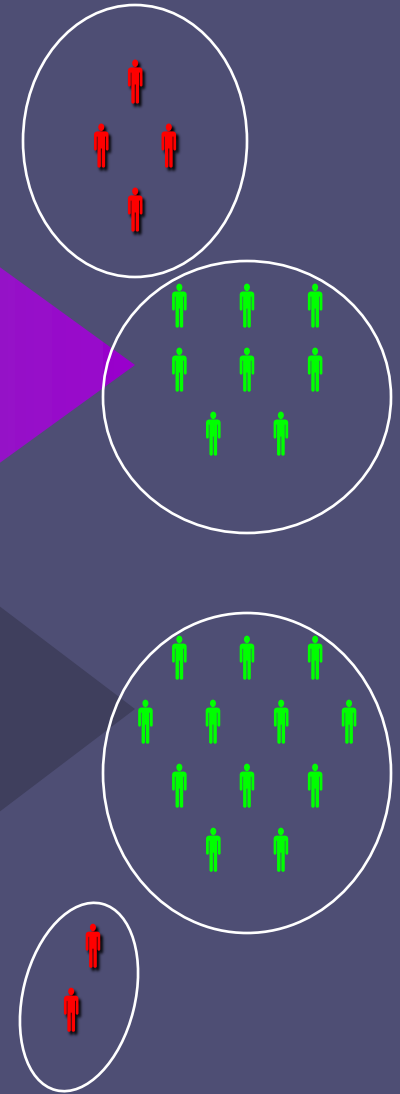
Población en  
Riesgo.



Expuestos

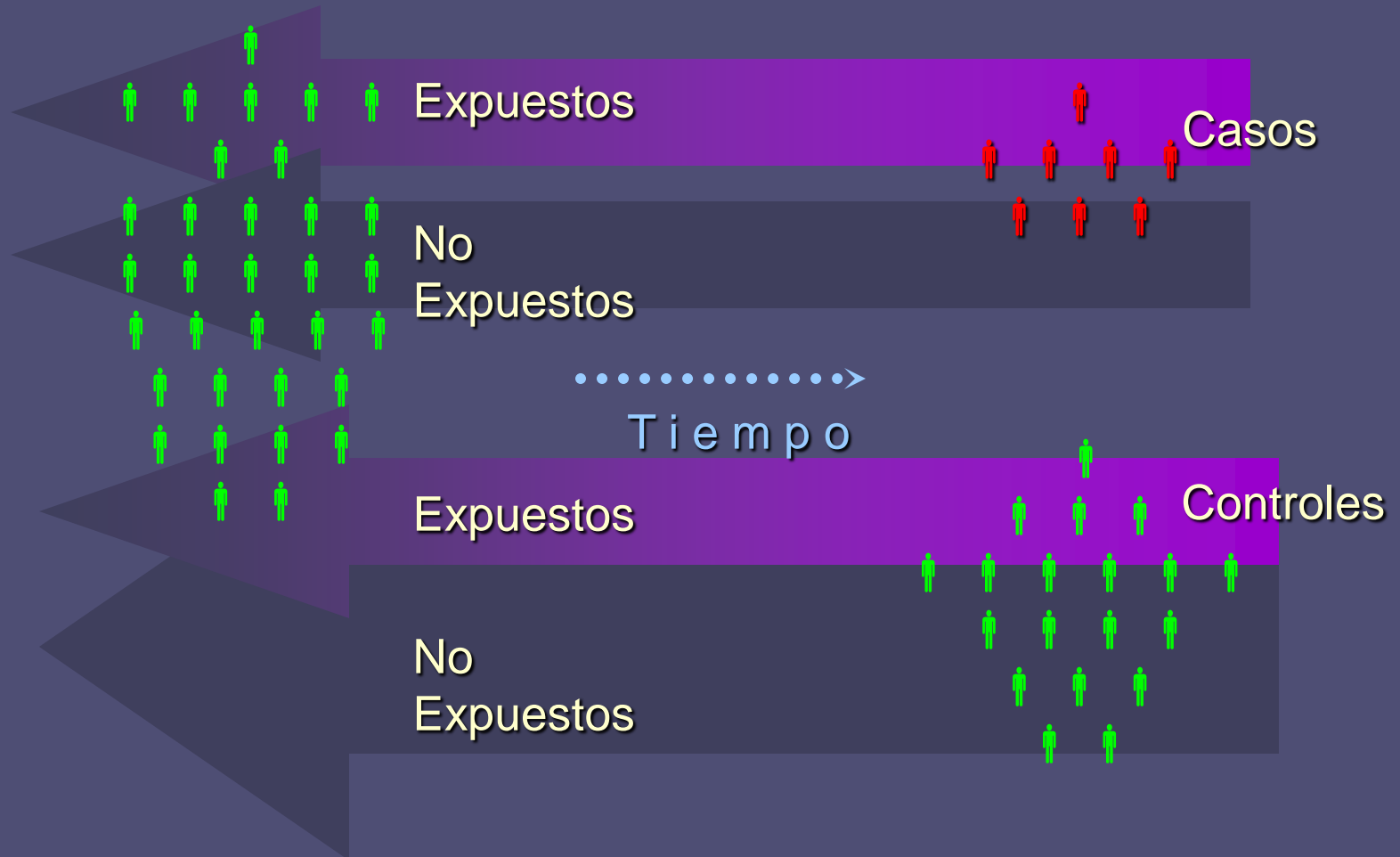
Tiempo  
.....>

No Expuestos



Diseño apropiado para estudios de ...  
PRONÓSTICO  
... RIESGOS

# Estudios de Casos-control

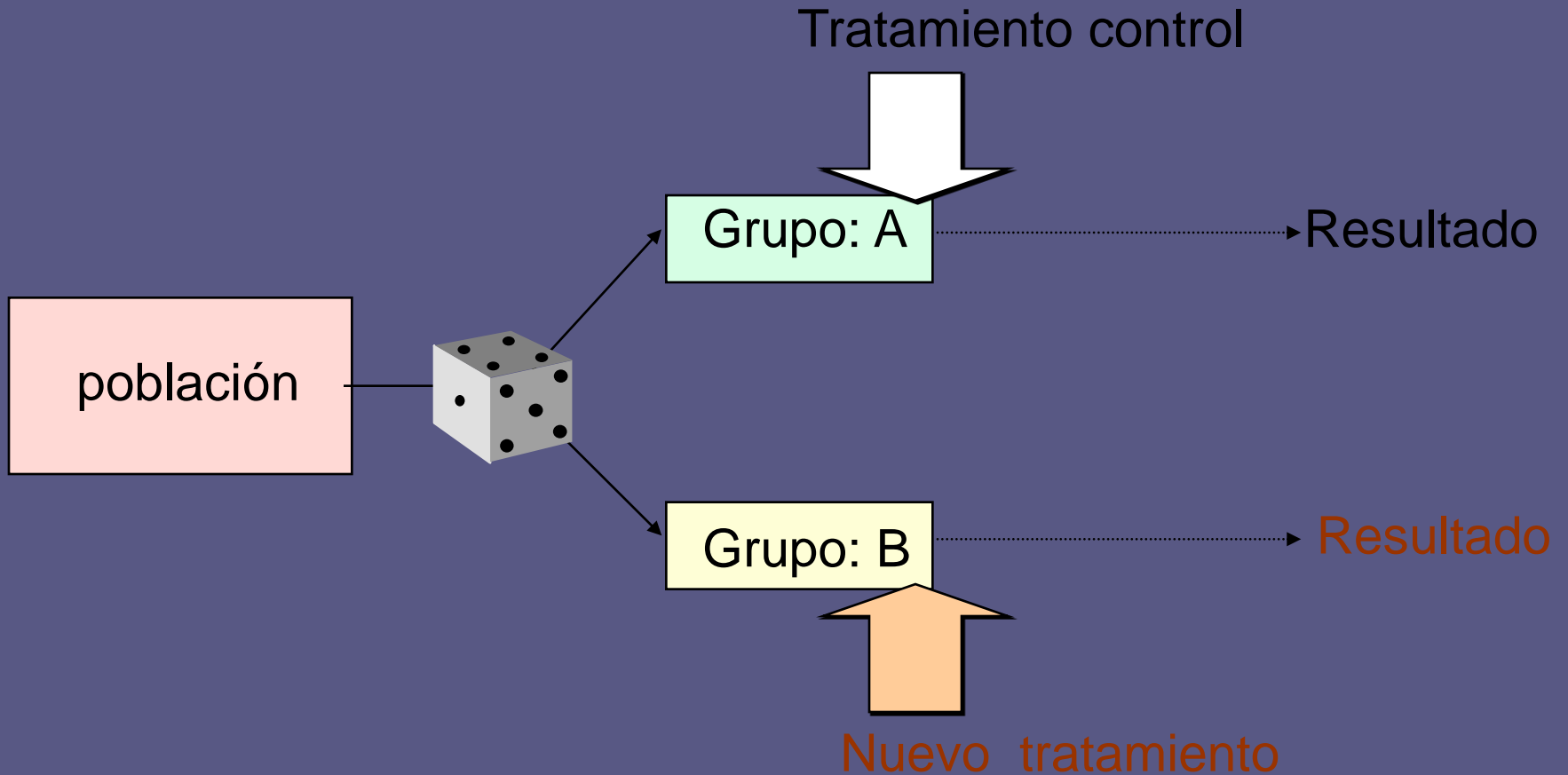


Diseño apropiado para estudios sobre CAUSALIDAD

Punto  
de  
Partida

# ECA

ensayos clínicos controlados aleatorizados



# Características del ensayo clínico



**Los elementos más importantes del ECA son:**

**MANIPULACIÓN:**  
que sólo difieran en la intervención que estamos estudiando

**ALEATORIZACIÓN:**  
que las poblaciones sean lo más similares posibles

**Clasificación de los ECA:**

**Terapéuticos (o de prevención secundaria):  
sobre población enferma**



**Fase I  
Fase II  
Fase III  
Fase IV**

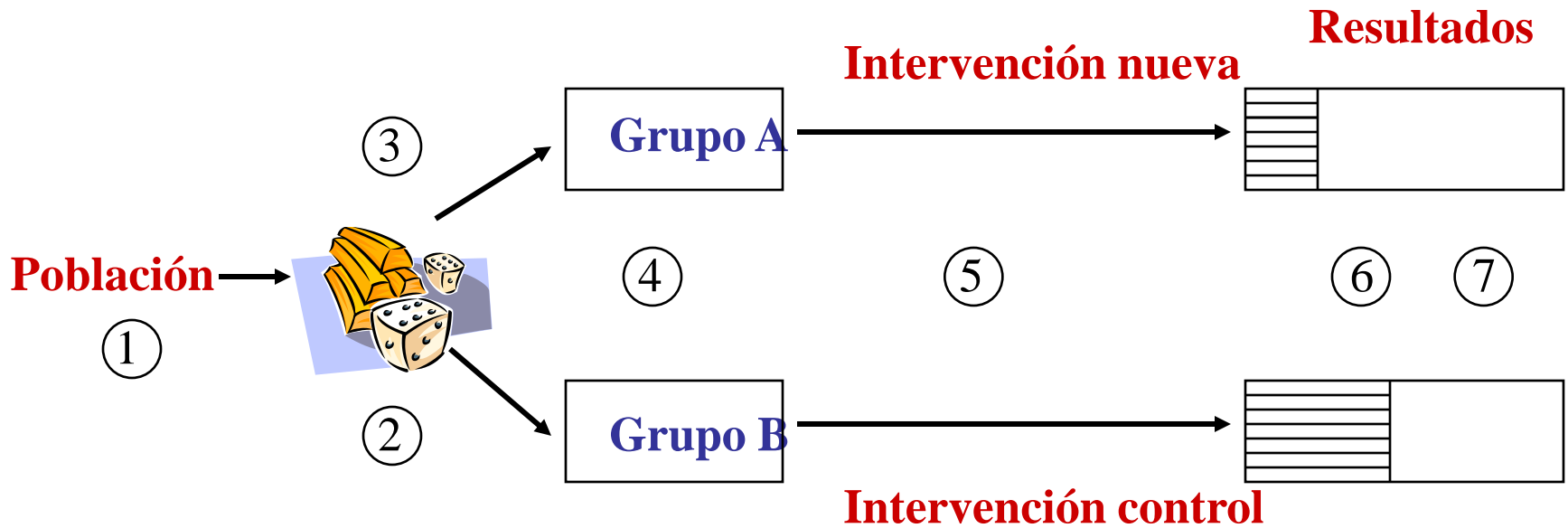
**Preventivos (o de prevención primaria):  
sobre población sana**

- **ECA fase I:**
  - Primera administración en humanos
  - Muestra: inferior a 100 (gte hombres jóvenes)
  - Objetivo: buscar la dosis máxima tolerada y se suelen medir aspectos farmacocinéticos
- **ECA fase II:**
  - Primera admistración en enfermos
  - Muestra: 100 a 200
  - Objetivo: comparar con mejor tratamiento (o placebo en su defecto) para establecer relación preliminar de eficacia/toxicidad y dosis óptima
- **ECA fase III:**
  - Administración en enfermos
  - Muestra: cientos o miles de pacientes
  - Objetivo: relación eficacia/toxicidad
- **ECA fase IV** (estudios de farmacovigilancia):
  - Seguimiento del fármaco tras su comercialización
  - Muestra: cientos o miles de pacientes
  - Objetivo: detectar eficacia/toxicidad a largo plazo; pte efectos adversos con frecuencia < 1:1000



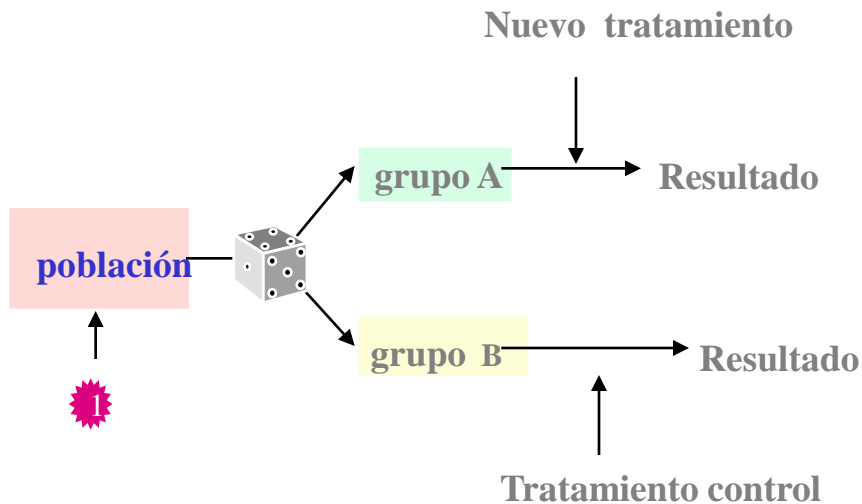
# **Fundamentos y metodología del ensayo clínico: 7 pasos a seguir**





- 1.- Pregunta clínica estructurada
- 2.- Aleatorización
- 3.- Secuencia de aleatorización oculta
- 4.- Enmascaramiento
- 5.- Seguimiento completo
- 6.- Resultados: análisis por intención de tratar
- 7.- Resultados: expresión

# 1.- La pregunta estructurada



- Permite saber si el ensayo puede responder a nuestra pregunta clínica.
- Se diseña para responder a una pregunta formulada **a priori**.
- Preferible enfoque a **una pregunta concreta** y no a muchas diferentes.

# El acrónimo PEcOt

**P**

- el paciente o problema de interés

**E**

- la exposición o intervención que se va estudiar

**c**

- la comparación con otra intervención (si procede)

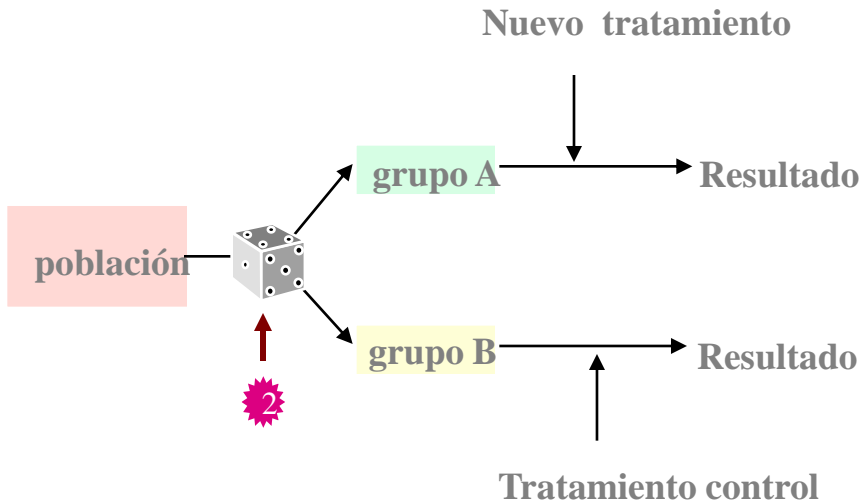
**O**

- la variable(s) que se valoran

**t**

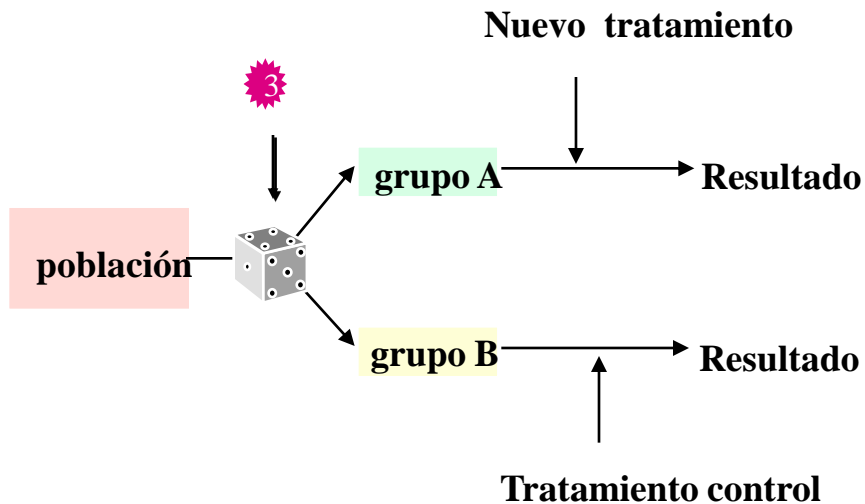
- el tiempo de seguimiento

## 2.- Aleatorización



- En muestras grandes tiende a equiparar las características basales de los grupos
- ...Tanto las observables como las **desconocidas**.

# 3.- Secuencia oculta aleatorización



- Ideal: comunicación indirecta o a distancia entre investigador y central de aleatorización.
- Evita: **tendencia** (consciente o no) a incluir ciertos pacientes, **(st f los de mejor pronóstico)** en el tt<sup>o</sup> experimental.

• ***Previene el sesgo de selección !***

# Medidas de ocultación de la aleatorización

## Medidas de ocultación **apropiadas:**

Esquema aleatorio centralizado

Envases numerados o codificados

Sistema informatizado en el centro de investigación o codificado

Sobres de asignación (especificando detalles)

## Medidas de ocultación **confusas:**

Uso de sobres

Asignación aleatoria correcta (pero sin detalles)

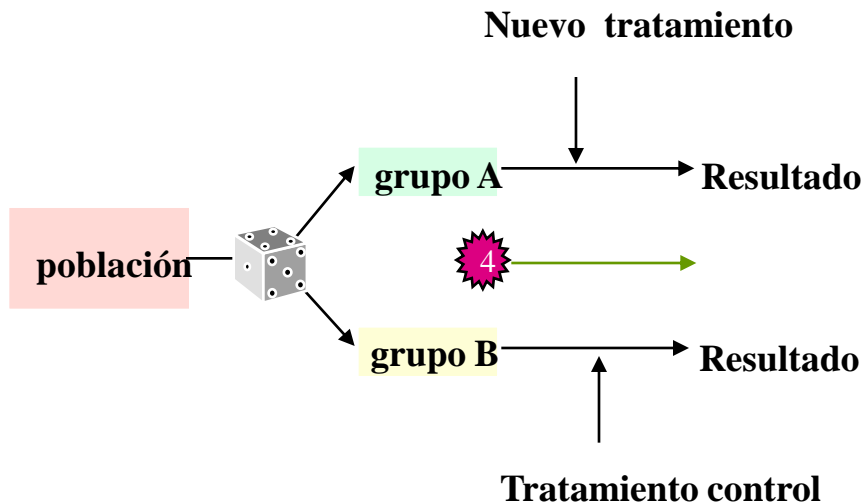
## Medidas de ocultación **inapropiadas:**

Alternancia

Número de historia, fechas de nacimiento, días de la semana, etc

Procedimiento de asignación totalmente transparente

# 4.- Cegamiento (enmascaramiento)



- Evita las **cointervenciones** diferenciales y la **evaluación subjetiva** de los resultados.
  - A veces: no es posible (pe. en cirugía, etc. )
- ...intentar al menos en la evaluación de resultados.

- ***Previene el sesgo de detección !***



# Beneficios del cegamiento

## Pacientes:

- Menor posibilidad de una respuesta (física o psíquica) debida al tto
- Mejor cumplimiento
- Menor posibilidad de que busque cointervenciones adicionales
- Menos probable de que abandone el estudio

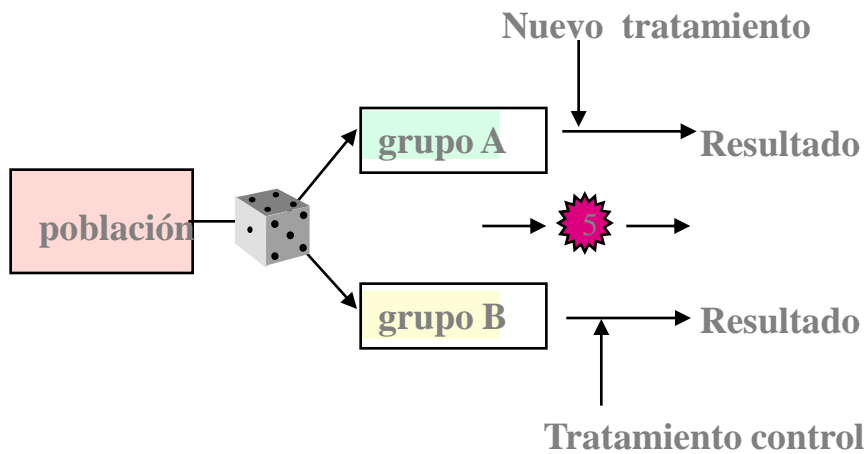
## Investigadores:

- Menor posibilidad de que transfieran sus preferencias o actitudes a los pacientes
- Menor probabilidad de administración diferencial de cointervenciones
- Menor probabilidad de ajustar dosis o retirar pacientes de manera diferenciada
- Menor probabilidad de animar o desanimar a los participantes para que continúen en el estudio

## Evaluadores:

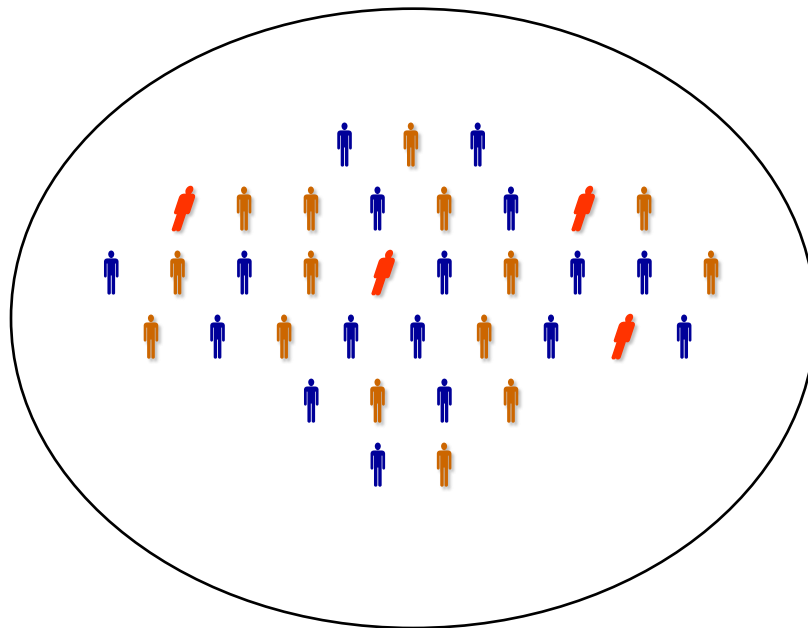
- Menor posibilidad de una evaluación sesgada de las variables (pte de las subjetivas)

## 5.- Seguimiento completo



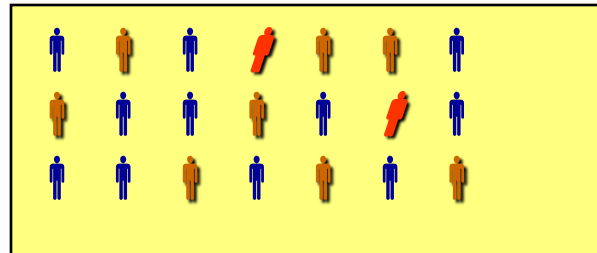
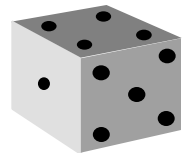
- El resultado de los **pacientes perdidos** podría haber cambiado el resultado global del estudio.
- Más grave si hay una  $\neq$  imp. en el nº de pérdidas en los dos grupos.
- Análisis de sensibilidad

• ***Previene el sesgo de desgaste !***

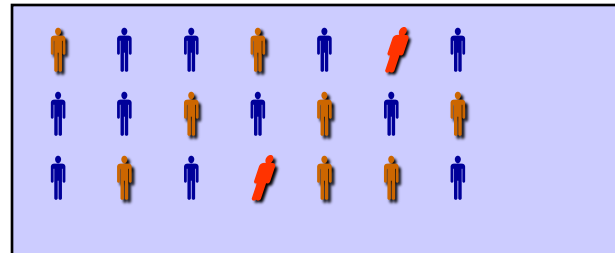


**Riesgo**

-  **Bajo**
-  **Medio**
-  **Alto**



**Nuevo  $tt^0$  !!**



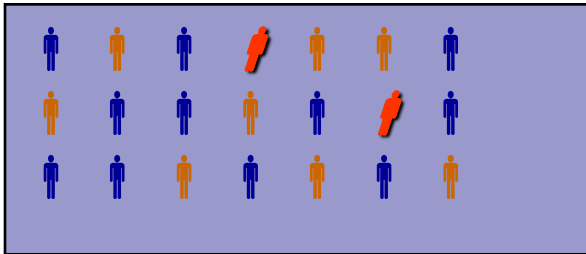
**$Tt^0$  convencional**

# Algunos pacientes NO recibieron el $tt^0$ asignado aleatoriamente

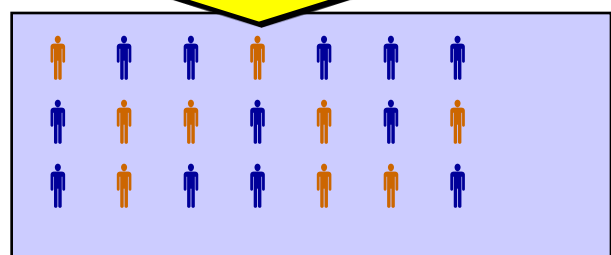
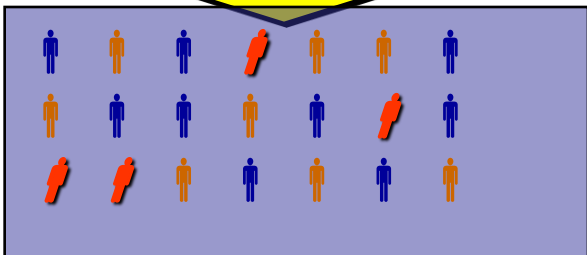
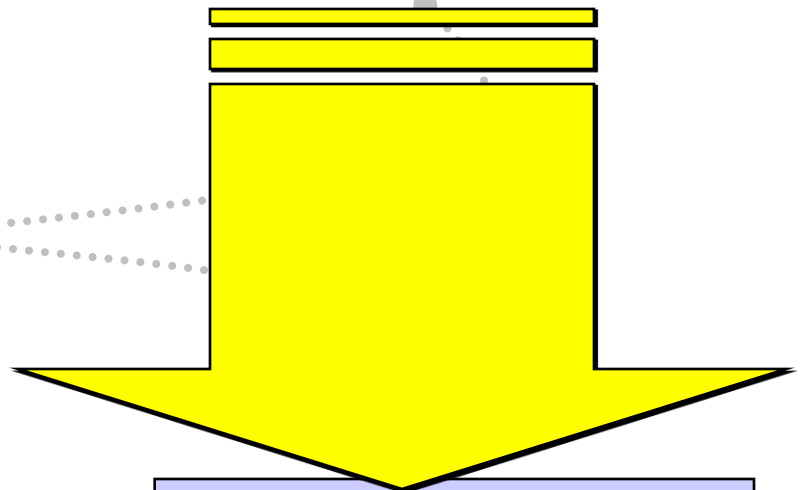
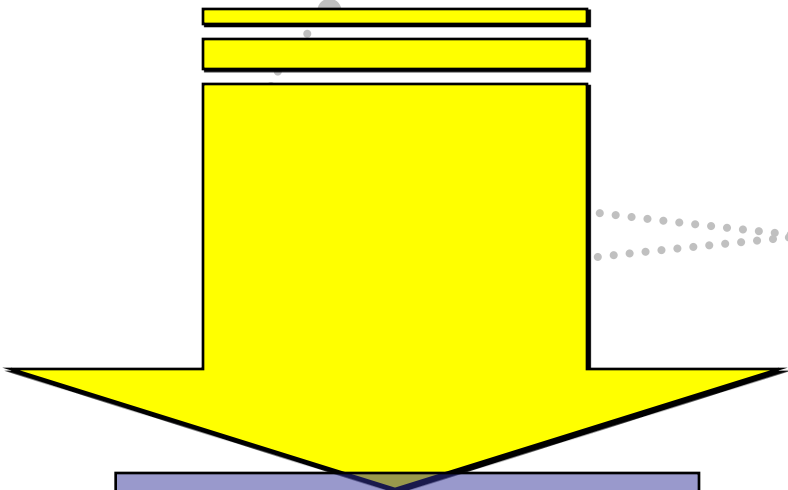
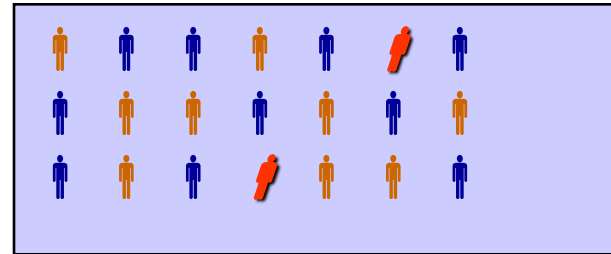
Riesgo

- Bajo
- Medio
- Alto

Nuevo  $tt^0$



Tt<sup>0</sup> convencional

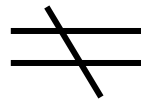
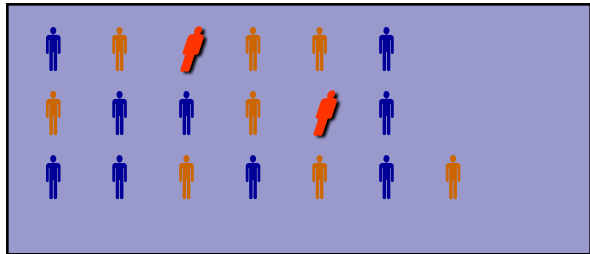
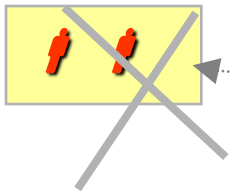
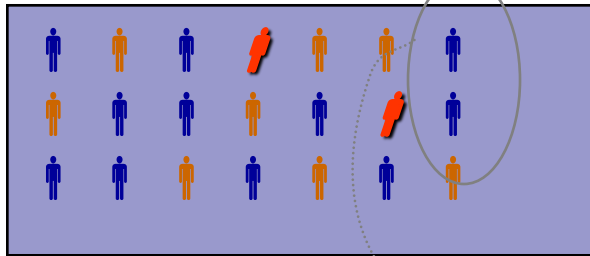


# **Estrategias del manejo de las pérdidas**

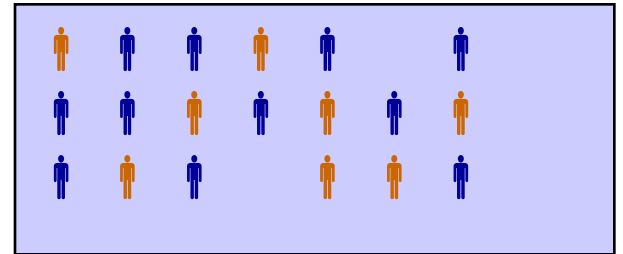
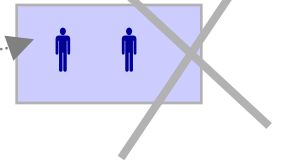
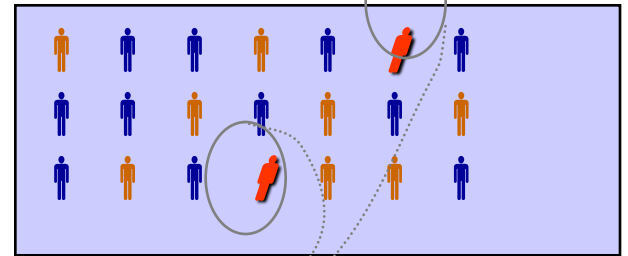
- **1. Rechazar el estudio**
- **2. Exclusión**
- **3. Análisis por tratamiento**
- **4. Análisis por intención de tratar**

# Estrategia de exclusión

Nuevo  $tt^0$

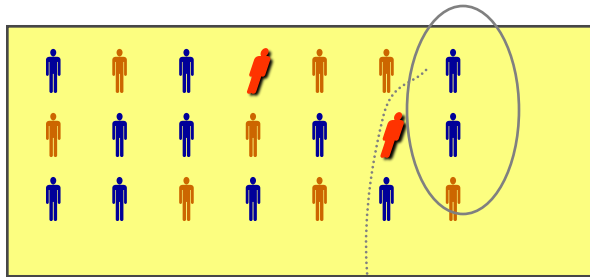


$Tt^0$  convencional

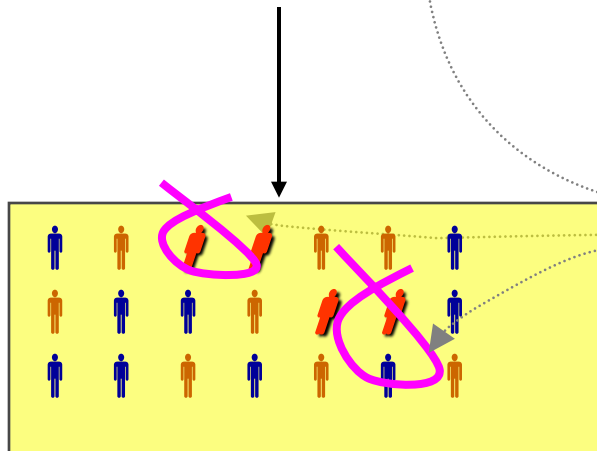
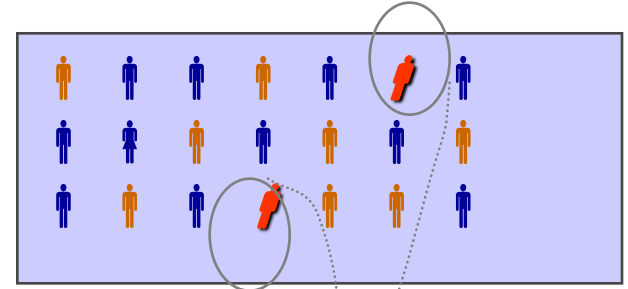


# Estrategia de análisis por tratamiento

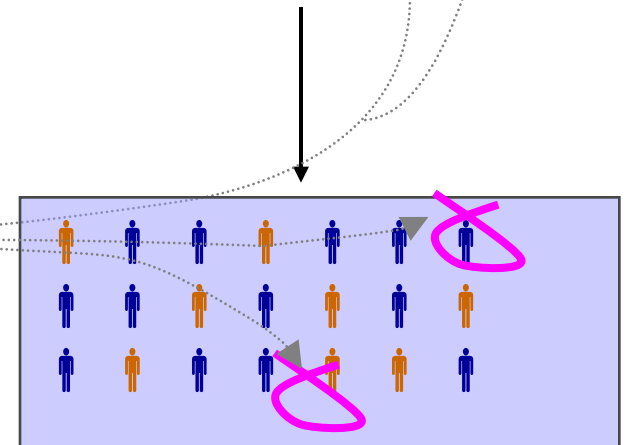
Nuevo  $tt^0$



$Tt^0$  convencional

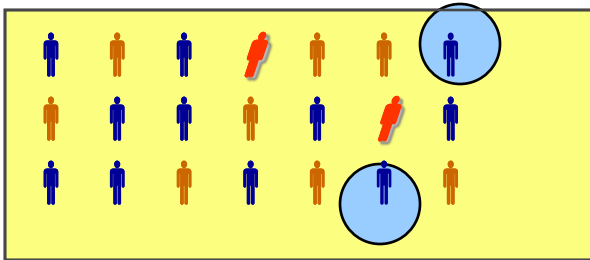


$\neq$

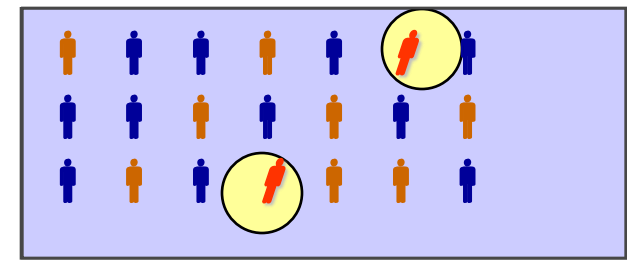


# 6.- Análisis por intención de tratar

Nuevo tt°



Tt° convencional



Se analizan los pacientes como pertenecientes al grupo que les tocó (independientemente de que hayan abandonado, cambiado, etc...)

## VENTAJAS:

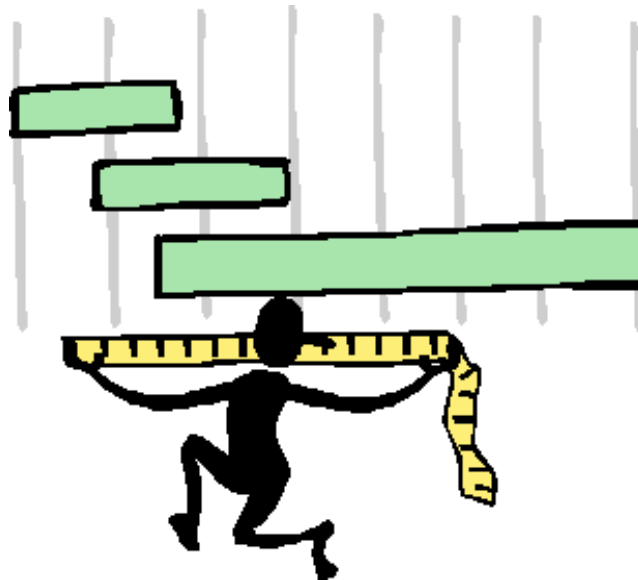
- Única estrategia que conserva las ventajas que se adquieren por la asignación aleatoria de los participantes.
- se aproxima a la realidad de la práctica clínica  
(APROXIMA A LA EFECTIVIDAD)



# 7.- Expresión de los resultados

La “p”  
y

el “IC”



# Muera la “p”...

## Valor de p:

- $P < 0.05$  valor convencional
- Indica que la diferencia detectada tiene menos del 5% de posibilidades de que se haya producido por azar
- Arbitrariamente se le atribuye el valor de que la diferencia encontrada “es estadísticamente significativa”

¡¡ No indica para nada que la diferencia sea clínicamente importante !!

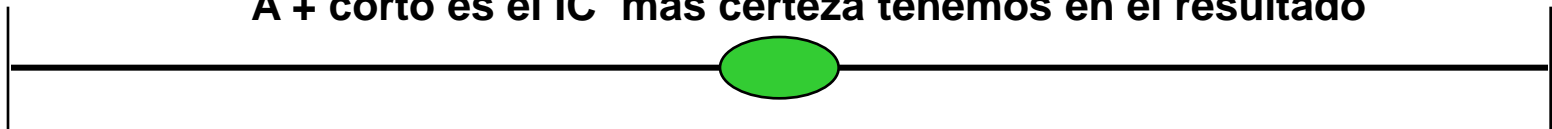
Mejor utilizar IC

# ... viva el “intervalo de confianza”

- **95% IC (intervalo de confianza)**

**Rango dentro del cual está el valor real  
(con un 95% de confianza)**

A + corto es el IC mas certeza tenemos en el resultado



Si el IC cruza la línea del 1 (=> no efecto terapéutico), la intervención podría no ser beneficiosa y, en cambio, tener efectos perjudiciales.

# Los números y su interpretación



# Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	<b>+</b>	<b>No ev</b>	Tot
<b>Experim.</b>	<b>3</b>	<b>97</b>	100
<b>Control</b>	<b>5</b>	<b>95</b>	100

**Tratamiento nuevo que reduce el ingreso en niños con asma persistente**

**Reduce un 40% el riesgo en estos pacientes**

En algunos pocos casos se ha detectado una leve a moderada afectación de la función renal

# Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

$$3 \times 95 = 285$$

	+	No ev	Tot		RA:	Riesgo Absol.
Experim.	3	97	100	3/100	0.03	RA exp.
Control	5	95	100	5/100	0.05	RA ctrl.

## Riesgo Relativo (RR)

- ¿Cuanto es un 3% respecto 5%?  
 $0,03 / 0,05 = 0.6$  (60%)

$$5 \times 97 = 485$$

$$0.05 - 0.03 = 0.02$$

**RAR:** Reducción Absoluta de Riesgo

¿Cuanto se ha reducido el riesgo?

$$RRR = RAR / RA \text{ ctrl}; \quad 2\% / 5\% \sim 40\%$$

## Odds (suerte, probabilidad)

- ¿Cuanto es 3 respecto 97?;  $3 / 97 = 0,031$
- ¿Cuanto es 5 respecto 95?;  $5 / 95 = 0,053$

## Odds Ratio (OR)

$$0,031 / 0,053 = 0.058$$

>> Interpretable como RR si prevalencia baja

# Ttº: expresión de resultados

(N= 200)

	+	No ev	Tot	RA:	Riesgo Absol.
Experim.	3	97	100 3/100	0.03	RA exp.
Control	5	95	100 5/100	0.05	RA ctrl.

**RAR:** Reducción Absoluta de Riesgo  
 $0.05 - 0.03 = 0.02$

**NNT:** Nº Necesario a Tratar  
 $1 / \text{RAR}; 1 / 0.02 = 50$

Si de 100 he salvado 2; para salvar a 1 ¿cuantos hubiera tenido que tratar?

Nº de personas que se necesitaría tratar .....  
 ..... para producir, o evitar, la aparición de un evento determinado

por ejemplo: Nº de niños con asma persistente que han de recibir el nuevo tratamiento para prevenir 1 ingreso

# RR, RRR, RAR y NNT

Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
Control	Exp				
Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT

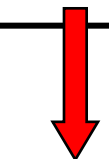


# RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 32	0 ' 67	0 ' 44	2

# RR, RRR, RAR y NNT

	Evento		Rexp/Rc	Rc-Rexp/Rc	[Rexp-Rc]	1/RAR
	Control	Exp				
Medida	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 32	0 ' 67	- 0 ' 44	2



65%



21%

# RR, RRR, RAR y NNT

Medida	Evento		R <sub>exp</sub> /R <sub>c</sub>	RRR	RAR	1/RAR
	Control	Exp				
	R <sub>c</sub>	R <sub>exp</sub>	RR			NNT
Muertes	0'65	0'21	0'32	0'67	-0'44	2

Hay aprox. la tercera parte de muertes en el grupo experimental que en el control

65%

21%

# RR, RRR, RAR y NNT

La disminución relativa de mortalidad es de 67,8%

	Eve					
	Control	Exp	Rc	$Rc - R_{exp} / Rc$	$[R_{exp} - Rc]$	$1 / RAR$
Medida	Rc	R <sub>exp</sub>	RR	RR	RAR	NNT
Muertes	0'65	0'21	0'323	0'678	-0'44	2

65%

21%

# RR, RRR, RAR y NNT

Medida	Evento		R <sub>exp</sub> /R <sub>c</sub>	RR	RRR	RAR	1/RAR
	Control	Exp					
Muertes	R <sub>c</sub> 0'65	R <sub>exp</sub> 0'21	0'323	0'678	-0'44	NNT 2	

Hay un 44% menos de muertes en el grupo experimental que en el control

65%

21%

# RR, RRR, RAR, NNT

Por cada 2 pacientes que trate con el fármaco experimental evitaré 1 muerte más que si tratara con el fármaco control

Medida	Evento		Rexp	Rc]	1/RAR	
	Control	Exp				
	Rc	Rexp	RR	RRR	RAR	NNT
Muertes	0 ' 65	0 ' 21	0 ' 323	0 ' 678	- 0 ' 44	2



65%



21%

# Utilidad del NNT

	Muerte		RR = Rexp/Rc	RRR = Rc-Rexp/Rc	RAR = [Rexp-Rc]	NNT = 1/RAR
	Control	Exp				
Fco A	0'20	0'12	0 ' 6	0 ' 4	0 ' 08	12

# Utilidad del NNT

Laupacis A, Sackett DL, Roberts RS. NEJM 1988; 1728-1733

	Muerte		RR = R <sub>exp</sub> /R <sub>c</sub>	RRR = R <sub>c</sub> -R <sub>exp</sub> /R <sub>c</sub>	RAR = [R <sub>exp</sub> -R <sub>c</sub> ]	NNT = 1/RAR
	Control	Exp				
Fco A	0'20	0'12	0 ' 6	0 ' 4	0 ' 08	12
Fco B	0'015	0'009	0 ' 6	0 ' 4	0 ' 006	167

Para medir la eficiencia clínica: NNT



# Relación entre resultados y verdadera diferencia

## CONSTRASTE DE HIPOTESIS

Decir que SI hay diferencia  
... cuando NO LA HAY

		Diferencia (Ho falsa) <b>Presente</b>	Verdadera (Ho verdadera) <b>Ausente</b>
Conclusión de la prueba estadística	Resultado diferente <small>(tto OK)</small> Rechazamos Ho	No error (correcto)	Error tipo I <b>(<math>\alpha</math>)</b>
	Resultado no diferente Aceptamos Ho	Error tipo II <b>(<math>\beta</math>)</b>	No error (correcto)

Decir que NO hay diferencia  
... cuando SI LA HAY

# **Precisión y validez (interna y externa) del ensayo clínico**



**PRECISIÓN:**  
carencia de ERROR  
ALEATORIO

**Meta investigación:**  
agudeza en la  
medición

**VALIDEZ:**  
carencia de ERROR  
SISTEMÁTICO

	<b>Error aleatorio (PRECISIÓN)</b>	<b>Error sistemático (VALIDEZ)</b>
<b>Estrategias en la fase de análisis</b>	Calcular la significación estadística o los intervalos de confianza	Tener buen criterio: leer un texto de epidemiología clínica
<b>Estrategias en la fase de diseño</b>	Aumentar el tamaño de la muestra o incrementar la precisión	Mejorar el diseño

# a) Validez interna

**Es la respuesta a la pregunta:**

**¿son correctas las conclusiones del estudio para los pacientes que están siendo estudiados?**

**Para conseguir una buena calidad se deben minimizar los:**

- **Errores aleatorios: por azar**
- **Errores sistemáticos (o sesgos): por diseño o medición imperfectos**

# **SESGOS potenciales en los EC (1)**

- **Asignación a los grupos de tratamiento:**

- Asignación no aleatoria
- Asignación pseudoaleatoria
- Falta de ocultación de la asignación

- **Enmascaramiento:**

- Falta de enmascaramiento o enmascaramiento incompleto del observador
- Falta de enmascaramiento o enmascaramiento incompleto del paciente
- Análisis estadístico no enmascarado

- **Seguimiento de los participantes:**

- Insuficiente descripción de los retirados y los abandonados

- **Análisis estadístico:**

- Análisis que no respeta la asignación a los tratamientos
- Aplicación de técnicas estadísticas incorrectas
- Análisis de subgrupos sobrevalorados

# SESGOS potenciales en los EC (2)

- **Otros aspectos del diseño:**

- Uso de variables intermedias o “subrogadas”, en lugar de variables clínicas
- Ensayos cruzados

- **Aplicabilidad:**

- Insuficiente aplicación de sistemas de monitorización y de garantía de calidad
- Ensayos unicéntricos en lugar de multicéntricos
- Publicación en revistas de menor difusión
- Ensayos financiados por la industria farmacéutica publicados en suplementos de revistas médicas

# Algunos errores sistemáticos y su solución

- **Sesgo de selección:**
  - Diferencias sistemáticas de los grupos a comparar
  - **Solución: ASIGNACION ALEATORIA Y OCULTA**
- **Sesgo de realización:**
  - Diferencias en la atención sanitaria proporcionada independiente de la intervención en estudio.
  - **Solución: CIEGO**
- **Sesgo de desgaste:**
  - Diferencias sistemáticas en el tratamiento de las pérdidas.
  - **Solución: Descripción explícita de lo ocurrido con las pérdidas ITT - Análisis de sensibilidad.**
- **Sesgo de detección:**
  - Diferencias sistemáticas en la evaluación de los resultados
  - **Solución: CIEGO**



## b) Validez externa

**Es la respuesta a la pregunta:**

**¿son aplicables las conclusiones del estudio para mis pacientes?**

Es el grado en que los resultados y conclusiones de un estudio clínico pueden ser aplicados (extrapolados o generalizados) a otros contextos

**IMPORTANTE:**

Cada estudio está condicionado por sus elementos básicos: población, exposición, comparación, *outcomes* (efectos o resultados) y tiempo de seguimiento (**PEcOt**). Esos elementos de un estudio nunca serán idénticos en cualquier otra situación. Por eso cuanto más generales o amplios hayan sido en el estudio, en más diferentes contextos serán aplicables sus conclusiones

# Resolución de la pregunta



**¿Qué porcentaje de familias numerosas (3 o más hijos) crees que hay en España...?**

# TALLER DE LECTURA CRÍTICA

marinaSalud  
Departamento Salud Dénia

Hospital de Dénia

Curso de lectura crítica

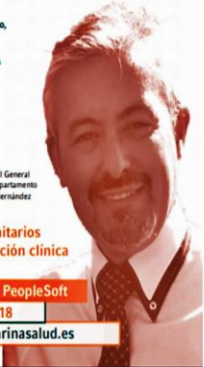
Javier González de Dios



25 de abril de 16 a 20h en el salón de actos

Valoración crítica de la literatura científica

- Modificar nuestra actitud ante los artículos científicos en Ciencias de la Salud.
- Aprender a evaluar sistemáticamente los resultados de trabajos publicados (validez, relevancia y aplicabilidad).
- Entender los aspectos claves de un ensayo clínico, sus virtudes y limitaciones.
- Reconocer la importancia que tienen los ensayos clínicos en la toma de decisiones.
- Adquirir autoconfianza para interpretar la literatura científica.



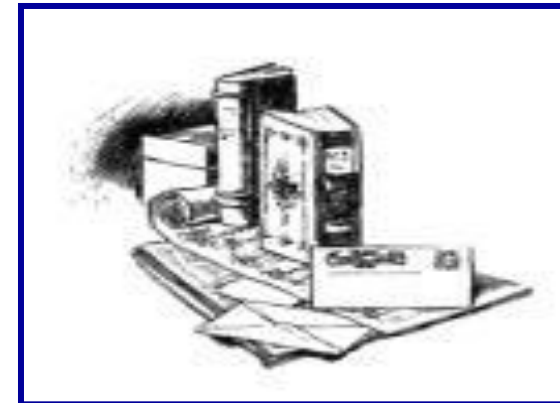
Jefe de Servicio de Pediatría en Hospital General Universitario de Alicante. Profesor del Departamento de Pediatría de la Universidad Miguel Hernández

Para profesionales sanitarios interesados en la investigación clínica

Inscripciones PeopleSoft

181018

formacion@marinasalud.es



# **Herramientas útiles en el ensayo clínico: CONSORT, GATE, CASPe, EvP**



# CONSORT



## CONSORT

TRANSPARENT REPORTING of TRIALS

Support CONSORT

Search:

Go

Home

CONSORT Statement

Extensions

About CONSORT

Resources

News

### Contact us

Your comments, questions and ideas are welcome

### EQUATOR Network



Resources for reporting health research studies



### Welcome to the CONSORT Statement Website

CONSORT, which stands for Consolidated Standards of Reporting Trials, encompasses various initiatives developed by the CONSORT Group to alleviate the problems arising from inadequate reporting of randomized controlled trials (RCTs).

The main product of CONSORT is the [CONSORT Statement](#), which is an evidence-based, minimum set of recommendations for reporting RCTs. It offers a standard way for authors to prepare reports of trial findings, facilitating their complete and transparent reporting, and aiding their critical appraisal and interpretation.

The CONSORT Statement comprises a 25-item [checklist](#) and a [flow diagram](#), along with some brief descriptive text. The checklist items focus on reporting how the trial was designed, analyzed, and interpreted; the flow diagram displays the progress of all participants through the trial.

Considered an evolving document, the CONSORT Statement is subject to periodic changes as new evidence emerges. This

### News

#### Instructions for Authors of UK NIHR Health Technology Assessment programme (HTA) reports

The UK HTA programme has released a guidance and resources for authors. It provides very specific requirements on reporting and refer very clearly to the use of appropriate guidelines, including CONSORT. [Read more](#)

#### CONSORT Translations

Several translations of the CONSORT 2010 statement are

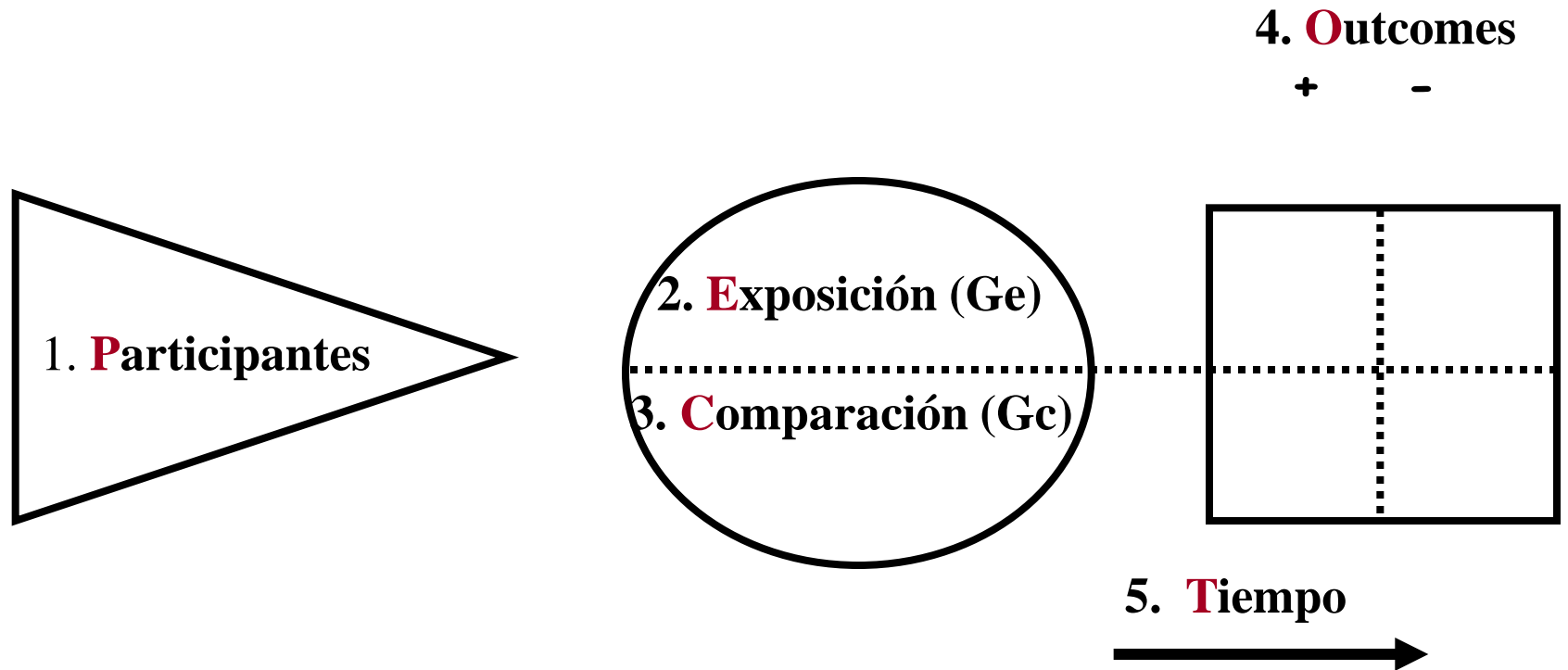
# Propuesta CONSORT para la evaluación de ensayos clínicos

- Título
- Resumen
- Introducción
- Métodos: Protocolo
  - Aleatorización
  - Enmascaramiento
  - Método estadístico
- Resultados: Flujo de pacientes
  - Análisis estadístico
  - Efectos adversos
- Discusión: Interpretación
  - Generalización
  - Nivel de evidencia



# GATE

**Generic Appraisal Tool for Epidemiology (Rod Jackson)**

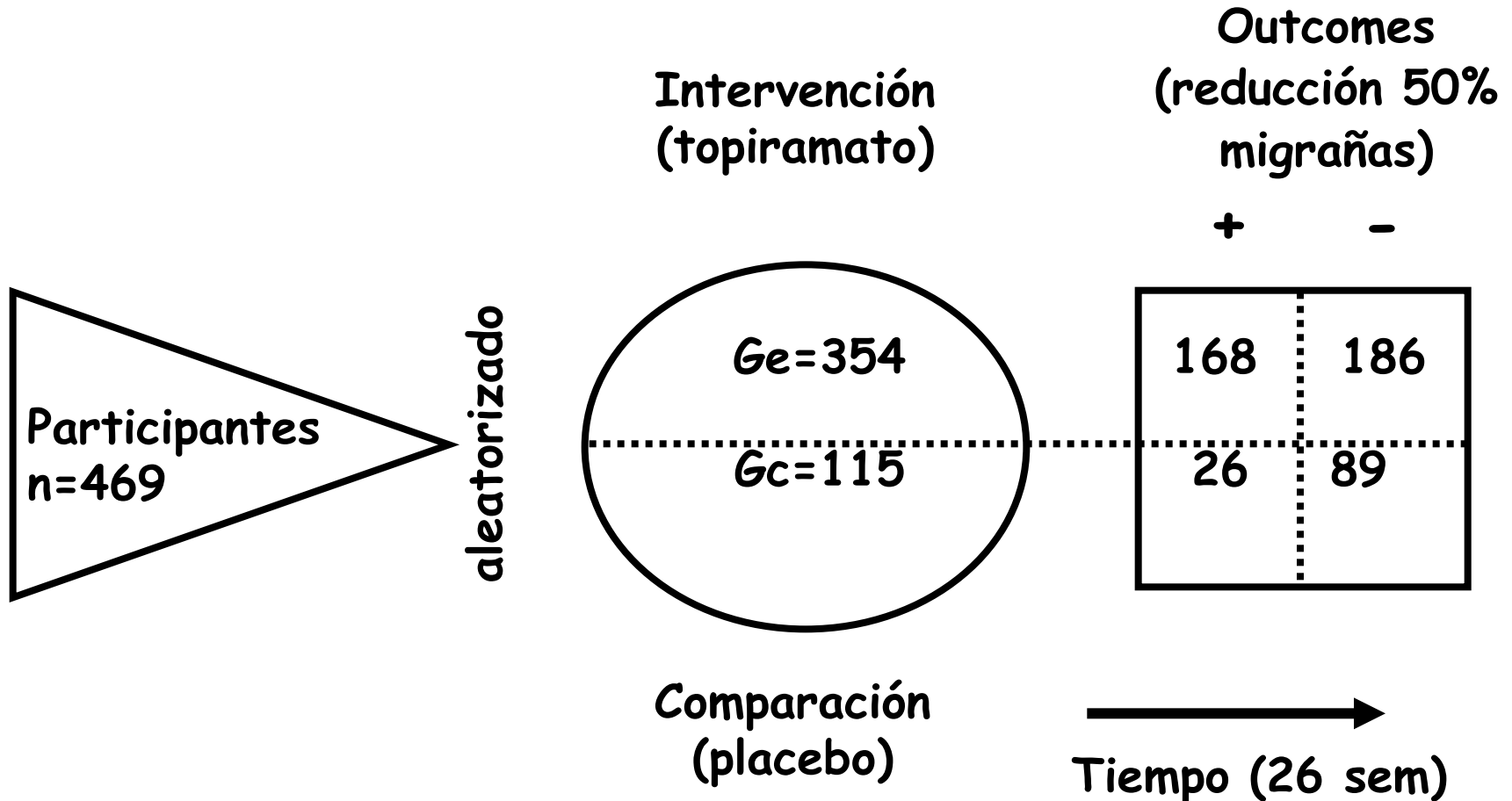


**Valoración crítica con dibujos: los 5 elementos de PECOT**

# GATE: ensayos clínicos

**”Topiramate in migraine prevention. Results of a large controlled trial”.**

**Arch Neurol. 2004; 61:409-6**





# CASPe



## CASPe

Critical Appraisal Skills Programme Español

**Inicio**

CASPe

¿Qué hacemos?

¿Quiénes somos?

## Bienvenidos a la nueva web de CASPe

Después de unos meses de arduo trabajo, por fin tenemos la nueva web de CASPe funcionando. Esperamos que os sea de mucha utilidad. En ella podréis consultar la información que veníamos manejando en la antigua, esperamos que con una mayor soltura y comodidad.

Como la página es un poco más moderna podéis utilizar, por ejemplo, su servicio de noticias [RSS](#) y colocarlo en vuestro agregador de noticias preferido. En él aparecerán los talleres nuevos que se vayan dando de alta y en breve también las noticias de CASPe.

Un saludo,

Coordinación CASPe

# **PREGUNTAS para valoración crítica de artículos sobre TRATAMIENTO**

## **A.- ¿Son válidos los resultados del ensayo clínico? **VALIDEZ****

### **Preguntas de eliminación:**

- 1.-¿Se orienta el ensayo a una pregunta claramente definida?**
- 2.-¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes a los tratamientos?**
- 3.-¿Fueron adecuadamente considerados hasta el final del estudio todos los pacientes que entraron en él?**

### **Preguntas de detalle:**

- 4.-¿Se mantuvieron ciegos al tratamiento los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?**
- 5.-¿Fueron similares los grupos al comienzo del ensayo?**
- 6.-¿Al margen de la intervención en estudio los grupos fueron tratados de igual modo?**

## **B.- ¿Cuáles son los resultados? **IMPORTANCIA****

- 7.-¿Cómo de grande fue el efecto del tratamiento?**
- 8.-¿Cómo es la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?**

## **C.- ¿Pueden ayudarnos estos resultados? **APLICABILIDAD****

- 9.-¿Pueden aplicarse estos resultados en tu medio o población local?**
- 10.-¿Se tuvieron en cuenta todos los resultados de importancia clínica?**
- 11.-¿Los beneficios a obtener justifican los riesgos y los costes?**

# GT-PBE-EvP

Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas científicas

## EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA



Buscar

[Inicio](#) [Número actual](#) [Números anteriores](#) [Temas](#) [Normas de publicación](#) [La revista](#)



Biblioteca



RSS

La elección del Editor

### Influencia de la atención al parto y al nacimiento sobre la lactancia, con especial atención a las cesáreas

Aguayo Maldonado J, Romero Escós D, Hernández Aguilar MT.



Portada



Últimos artículos



Comentarios a los autores

Marzo 2011. Volumen 7. Número 1.

#### ED | ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería?

Ochoa Sangrador C. ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería? Evid Pediatr. 2011;7:1.

[Artículo completo](#) | [PDF](#)

AAP | [En niños con cólico del lactante, los](#)



#### Suscripción gratuita al boletín de novedades

Reciba periódicamente por correo electrónico los últimos artículos publicados



Suscribirse



Más leídos



Mejor valorado

#### ¿Existen beneficios asociados a la asistencia a guardería?

Ochoa Sangrador C

# Ejemplo de taller de lectura crítica

**The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.  
Pediatrics 1998; 102:531-7**



Ingresa en la UCI Neonatal un **prematuro de 31+6 semanas** de gestación y 1820 gramos de peso. Presenta dificultad respiratoria moderada al ingreso (Silverman= 4), aplicándose CPAP nasal. CPAP durante 2 días con FiO2 máxima de 30%.

Alta precoz a los 25 días con peso= 1950 g con los **diagnósticos** de Enfermedad de las membranas hialinas leve, ictericia de la prematuridad y ectasia piélica leve de riñón derecho. Lactancia materna instaurada. Es hijo único y el alta ocurre durante el mes de febrero. Los padres reciben toda la información oportuna para evitar el contagio de enfermedades respiratorias en domicilio.

Los padres han revisado información sobre prematuros antes del alta y han leído que hay una “vacuna” para evitar la bronquiolitis en prematuros. Como pediatra has oído que hay neonatólogos que plantean dudas de efectividad y eficiencia ante este anticuerpo monoclonal (**palivizumab**) .

Te propones **revisar el tema** y te sorprendes que, 20 años después, sólo encuentres 1 ECA en prematuros y alrededor de 60 estudios de evaluación económica. Lees el artículo, analizas de dónde proceden las indicaciones y decides tomar una postura basada en pruebas científicas (no en recomendaciones “de expertos”).

The Impact-RSV Study Group.

**Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants.**

Pediatrics 1998; 102:531-7

**Lee el artículo y contesta a las siguientes preguntas:**

**¿El palivizumab es eficaz en recién nacidos prematuros?**

**¿Lo usarías en tu paciente?**

# VALORACIÓN CRÍTICA



**VALIDEZ**

**IMPORTANCIA**

**APLICABILIDAD**

# Preguntas sobre VALIDEZ (1)

## Preguntas de eliminación (criterios primarios):

- **¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?**

Una pregunta debe definirse en términos de:

- (P) población de estudio
- (E) exposición realizada
- (O) resultados considerados

Mejor una sola pregunta, y *end point* fuerte

- **¿Se ha realizado de forma aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes?**

¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?

- **¿ Se han mantenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos en el EC y se los ha considerado a la conclusión del mismo?, ¿se ha realizado un seguimiento completo?**

Pérdidas prealeatorización

Pérdidas postaleatorización (abandonos –*drop out*- y retiradas –*withdrawal*-)

< 20 %



# 1 ¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?

palivizumab is administered intramuscularly, trough serum concentrations are similar to those after intravenous administration.<sup>8</sup> We conducted a multicenter, multinational phase III trial (Impact-RSV) to evaluate the safety and effectiveness of monthly administration of palivizumab as prophylaxis for serious RSV illness in high-risk children.

## METHODS

Impact-RSV was a multicenter, randomized (2 treatment to 1 control), double-blind, placebo-controlled trial conducted at 139 centers in the United States ( $n = 119$ ), Canada ( $n = 9$ ), and the United Kingdom ( $n = 11$ ). Children were eligible if they were either: 1) 35 weeks gestation or less and 6 months of age or younger; or 2) 24 months old or younger and had a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (ie, supplemental oxygen, steroids, bronchodilators, or diuretics within the past 6 months). Children were excluded if they had any of the following: hospitalization at the time of entry that was anticipated to last more than 30 days; mechanical ventilation at the time of entry; life expectancy less than 6 months; active or recent RSV infection; known hepatic or renal dysfunction, seizure disorder, immunodeficiency, allergy to IgG products; receipt of RSV immune globulin within the past 3 months; or previous receipt of palivizumab, other monoclonal antibodies, RSV vaccines, or other investigational agents. Children with congenital heart disease were excluded, except for those with a patent ductus arteriosus or a septal defect that was uncomplicated and hemodynamically insignificant.

Randomization was performed centrally using an interactive voice randomization system from November 15 through December 13, 1996. Participants were randomized to receive either palivizumab (15 mg/kg) or an equal volume of identically appearing

inert fluid (before the second, third, or fourth injection) based on a randomized schedule. Palivizumab concentrations and anti-palivizumab binding were measured using enzyme-linked immunosorbent assay methods previously described.<sup>7</sup>

All randomized patients were included in the safety and efficacy analyses. Statistical comparison of groups was performed using Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for continuous variables. The proportion of children with RSV hospitalization at 150 days was estimated by the Kaplan-Meier method as an alternative analysis of the primary endpoint. Logistic regression was also performed on the primary endpoint to evaluate predefined covariates (gender, age, weight, BPD vs premature without BPD). For comparison of hospital days between groups, the data were transformed and reported as days per 100 children.

## RESULTS

### Characteristics of the Randomized Populations at Entry

A total of 1502 children were randomized—500 to the placebo group and 1002 to the palivizumab group. The United States, the United Kingdom, and Canada randomized 1277 (85%), 123 (8%), and 102 (7%) children, respectively. The mean number of children randomized at a participating institution was 11 (range, 2–25); 8 centers randomized fewer than 5 patients and 27 centers randomized 15 or more. Demographic parameters and RSV risk factors were similar in the two groups (Table 1); slightly more children in the palivizumab group had at least one smoker in the household.

1P

11

# 1 ¿Se orienta el EC a una pregunta claramente definida?

immune globulin (RSV-IGIV, RespiGam, Massachusetts Public Health Laboratories, Boston, MA) can prevent serious RSV in high-risk infants.<sup>3,4</sup> A randomized, double-blind, placebo-controlled study (PREVENT) of 510 infants with prematurity or bronchopulmonary dysplasia (BPD) showed prophylaxis with RSV-IGIV led to a 41% reduction in hospitalization as a result of RSV infection (RSV hospitalization), significant reduction in a number of other measures of RSV severity, and significant reductions in the incidence of overall respiratory hospitalizations and otitis media.<sup>4</sup> Although safe and effective, RSV-IGIV prophylaxis requires monthly intravenous infusions, each lasting several hours and the administration of a total fluid volume of 15 mL/kg. Although RSV-IGIV is produced using modern viral inactivation methods, because it is a blood product, there is a potential (albeit low) risk of transmission of blood-borne pathogens.

Palivizumab (MEDI-493, Synagis, MedImmune, Inc, Gaithersburg, MD), a humanized immunoglobulin G-1 (IgG-1) monoclonal antibody that binds to the F-protein of RSV, is highly active in vitro against type A and B clinical RSV isolates.<sup>5</sup> The antibody was humanized by recombinant methods by inserting the complementarity determining regions from an F-protein-specific neutralizing murine monoclonal antibody described by Beeler and Coelingh<sup>6</sup> into a human IgG1 framework. In the cotton rat model, this

placebo (same formulation, except without antibody and with 0.02% Tween-80 added) by intramuscular injection every 30 days for a total of 5 doses. Palivizumab and placebo were supplied as lyophilized powder in coded vials that were reconstituted by the pharmacist with sterile water for injection (final concentration of palivizumab is 100 mg/mL) and dispensed as a unit dose in a syringe that did not identify the contents.

Patients were followed by the investigator for 150 days from randomization (30 days after the last scheduled injection), regardless of the amount of study drug they received. At each visit and on each hospital day children were evaluated using the Lower Respiratory Tract Illness/Infection (LRI) Score<sup>4</sup> as follows: 0 = no respiratory illness/infection; 1 = upper respiratory tract illness/infection; 2 = mild LRI; 3 = moderate LRI; 4 = severe LRI; 5 = mechanical ventilation. To capture all primary endpoints, all hospitalizations were identified and children with respiratory hospitalizations were tested for RSV antigen in respiratory secretions using commercially available tests. Children were considered to have reached the primary endpoint if: 1) they were hospitalized for a respiratory illness and the RSV antigen test of respiratory secretions was positive; or 2) if children already hospitalized for reasons other than RSV illness had a positive RSV test, and had a minimum LRI score of 3 and at least 1 point higher compared with their last preillness visit.

All hospitalized children were monitored to determine the total days of hospitalization. Children with RSV hospitalization were also monitored for the total days with an increased supplemental oxygen requirement, total days with a moderate or severe respiratory illness (based on the LRI score), and frequency and total days of ICU and mechanical ventilation. The incidence of clinically diagnosed otitis media was recorded for all randomized patients.

Adverse events were reported throughout the study period and each was assessed by the investigators with regard to severity (using a standard toxicity table modified from the Pediatric AIDS

## 2 ¿Se realizó la asignación de pacientes a los tratamientos de manera aleatoria?

palivizumab is administered intramuscularly, though serum concentrations are similar to those after intravenous administration.<sup>8</sup> We conducted a multicenter, multinational phase III trial (Impact-RSV) to evaluate the safety and effectiveness of monthly administration of palivizumab as prophylaxis for serious RSV illness in high-risk children.

### METHODS

Impact-RSV was a multicenter, randomized (2 treatment to 1 control), double-blind, placebo-controlled trial conducted at 139 centers in the United States ( $n = 119$ ), Canada ( $n = 9$ ), and the United Kingdom ( $n = 11$ ). Children were eligible if they were either: 1) 35 weeks gestation or less and 6 months of age or younger; or 2) 24 months old or younger and had a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (ie, supplemental oxygen, steroids, bronchodilators, or diuretics within the past 6 months). Children were excluded if they had any of the following: hospitalization at the time of entry that was anticipated to last more than 30 days; mechanical ventilation at the time of entry; life expectancy less than 6 months; active or recent RSV infection; known hepatic or renal dysfunction, seizure disorder, immunodeficiency, allergy to IgG products; receipt of RSV immune globulin within the past 3 months; or previous receipt of palivizumab, other monoclonal antibodies, RSV vaccines, or other investigational agents. Children with congenital heart disease were excluded, except for those with a patent ductus arteriosus or a septal defect that was uncomplicated and hemodynamically insignificant.

Randomization was performed centrally using an interactive voice randomization system from November 15 through December 13, 1996. Participants were randomized to receive either palivizumab (15 mg/kg) or an equal volume of identically appearing

inert fluid (before the second, third, or fourth injection) based on a randomized schedule. Palivizumab concentrations and anti-palivizumab binding were measured using enzyme-linked immunosorbent assay methods previously described.<sup>7</sup>

All randomized patients were included in the safety and efficacy analyses. Statistical comparison of groups was performed using Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for continuous variables. The proportion of children with RSV hospitalization at 150 days was estimated by the Kaplan-Meier method as an alternative analysis of the primary endpoint. Logistic regression was also performed on the primary endpoint to evaluate predefined covariates (gender, age, weight, BPD vs premature without BPD). For comparison of hospital days between groups, the data were transformed and reported as days per 100 children.

### RESULTS

#### Characteristics of the Randomized Populations at Entry

A total of 1502 children were randomized—500 to the placebo group and 1002 to the palivizumab group. The United States, the United Kingdom, and Canada randomized 1277 (85%), 123 (8%), and 102 (7%) children, respectively. The mean number of children randomized at a participating institution was 11 (range, 2–25); 8 centers randomized fewer than 5 patients and 27 centers randomized 15 or more. Demographic parameters and RSV risk factors were similar in the two groups (Table 1); slightly more children in the palivizumab group had at least one smoker in the household.

### 3¿ Se han tenido en cuenta adecuadamente todos los pacientes incluidos?, ¿se ha realizado un seguimiento completo?

Abbreviations: SE, standard error; RSV, respiratory syncytial virus.

#### Compliance and Serum Palivizumab Concentrations

A total of 1486 (99%) children completed the protocol follow-up (99% placebo, 99% palivizumab). Reasons for noncompletion included death ( $n = 7$ ), withdrawal of consent ( $n = 4$ ), or loss to follow-up ( $n = 5$ ) before day 150 and before any RSV hospitalization. Overall, 94% of the placebo group and 92% of the palivizumab group received all five injections and more than 95% of both groups received at least four injections. The proportion of children who received none, one, two, and three injections was similar in each group. Mean (standard error) trough serum concentrations 30 days after injections one, two, three, and four of 15 mg/kg palivizumab were

39/851 [4.6%] palivizumab), were seen in the United Kingdom (64% reduction, 4/40 [10.0%]) vs 3/83 [3.6%]) and Canada (40% reduction, 5/34 [14.7%] vs 6/68 [8.8%]).

#### Secondary Efficacy Endpoints

Children randomized to palivizumab had significantly fewer total days (per 100 children) of RSV hospitalization (62.6 placebo days vs 36.4 palivizumab days,  $P < .001$ ), days with increased oxygen (50.6 days vs 30.3 days,  $P < .001$ ), and days with an LRI score of 3 or greater (47.4 days vs 29.6 days,  $P < .001$ ). Overall, the incidence of intensive care unit (ICU) admissions and mechanical ventilation for RSV was low. A few children with complex underlying disease and consequently prolonged hospitalization greatly influenced the distribution of days of

TABLE 2. Summary of Analysis of RSV Hospitalization

	Placebo	Palivizumab	% Reduction (95% CI)	P Value
Primary analysis (incidence of RSV hospitalizations)*	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Alternative analysis (Kaplan-Meier†)	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Sensitivity analyses				
Dropout before 150 days and no endpoint‡	53/500 (10.6%)	49/1002 (4.9%)	55% (38, 72)	<.001
Respiratory hospitalization but no RSV test done§	56/500 (11.2%)	54/1002 (5.4%)	52% (35, 69)	<.001
Primary inclusion populations				
Premature (no BPD)	19/234 (8.1%)	9/506 (1.8%)	78% (66, 90)	<.001
BPD	34/266 (12.8%)	39/496 (7.9%)	39% (20, 58)	.038

## 4 ¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, según análisis por intención de tratar?

tolerated in monthly doses up to 15 mg/kg and, at this highest dose, has been shown to maintain serum concentrations that have been associated with a 99% reduction of RSV in the cotton rat model.<sup>5,7,8</sup> When palivizumab is administered intramuscularly, trough serum concentrations are similar to those after intravenous administration.<sup>8</sup> We conducted a multicenter, multinational phase III trial (IMPact-RSV) to evaluate the safety and effectiveness of monthly administration of palivizumab as prophylaxis for serious RSV illness in high-risk children.

### METHODS

IMPact-RSV was a multicenter, randomized (2 treatment to 1 control), double-blind, placebo-controlled trial conducted at 139 centers in the United States ( $n = 119$ ), Canada ( $n = 9$ ), and the United Kingdom ( $n = 11$ ). Children were eligible if they were either: 1) 35 weeks gestation or less and 6 months of age or younger; or 2) 24 months old or younger and had a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (ie, supplemental oxygen, steroids, bronchodilators, or diuretics within the past 6 months). Children were excluded if they had any of the following: hospitalization at the time of entry that was anticipated to last more than 30 days; mechanical ventilation at the time of entry; life expectancy less than 6 months; active or recent RSV infection; known hepatic or renal dysfunction, seizure disorder, immunodeficiency, allergy to IgG products; receipt of RSV immune globulin within the past 3 months; or previous receipt of palivizumab, other monoclonal antibodies, RSV vaccines, or other investigational agents. Children with congenital heart disease were excluded, except for those with a patent ductus arteriosus or a septal defect that was uncomplicated and hemodynamically

event by body system and the distribution of severity of these events. Serum was collected before the first and last injection for blood urea nitrogen, creatinine, alanine and aspartate aminotransferase, palivizumab concentration, and anti-palivizumab binding. The last two parameters were also measured at one additional interim visit (before the second, third, or fourth injection) based on a randomized schedule. Palivizumab concentrations and anti-palivizumab binding were measured using enzyme-linked immunosorbent assay methods previously described.<sup>7</sup>

All randomized patients were included in the safety and efficacy analyses. Statistical comparison of groups was performed using Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for continuous variables. The proportion of children with RSV hospitalization at 150 days was estimated by the Kaplan-Meier method as an alternative analysis of the primary endpoint. Logistic regression was also performed on the primary endpoint to evaluate predefined covariates (gender, age, weight, BPD vs premature without BPD). For comparison of hospital days between groups, the data were transformed and reported as days per 100 children.

4

### RESULTS

#### Characteristics of the Randomized Populations at Entry

A total of 1502 children were randomized—500 to the placebo group and 1002 to the palivizumab group. The United States, the United Kingdom, and Canada randomized 1277 (85%), 123 (8%), and 102 (7%) children, respectively. The mean number of children randomized at a participating institution was 11 (range, 2–25); 8 centers randomized fewer than 5 patients and 27 centers randomized 15 or

# Preguntas sobre VALIDEZ (2)

- **¿Se han analizado los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente, según análisis por intención de tratar?**

Conserva las ventajas de la aleatorización y se aproxima a la realidad de la práctica clínica, frente a el análisis por tratamiento (o protocolo)

## **Preguntas de detalle (criterios secundarios):**

- **¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado?**

Tipos de sesgo

Enmascaramiento evita sesgos en el paciente (efecto placebo, efecto nocevo, sesgo de retirada) y el investigador (sesgo de evaluación, sesgo de retirada)

- **¿ Eran similares los grupos al inicio del EC?**

En términos de otros factores que pudieran tener efecto sobre el resultado: edad, sexo, etc

- **¿ Se han tratado a los grupos de la misma forma, aparte de la intervención experimental?**

Cointervenciones

## 5 ¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado?

palivizumab is administered intramuscularly, trough serum concentrations are similar to those after intravenous administration.<sup>8</sup> We conducted a multicenter, multinational phase III trial (Impact-RSV) to evaluate the safety and effectiveness of monthly administration of palivizumab as prophylaxis for serious RSV illness in high-risk children.

### METHODS

Impact-RSV was a multicenter, randomized (2 treatment to 1 control), double-blind, placebo-controlled trial conducted at 139 centers in the United States ( $n = 119$ ), Canada ( $n = 9$ ), and the United Kingdom ( $n = 11$ ). Children were eligible if they were either 1) 25 weeks gestation or less and 6 months of age or younger; or 2) 24 months old or younger and had a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (ie, supplemental oxygen, steroids, bronchodilators, or diuretics within the past 6 months). Children were excluded if they had any of the following: hospitalization at the time of entry that was anticipated to last more than 30 days; mechanical ventilation at the time of entry; life expectancy less than 6 months; active or recent RSV infection; known hepatic or renal dysfunction, seizure disorder, immunodeficiency, allergy to IgG products; receipt of RSV immune globulin within the past 3 months; or previous receipt of palivizumab, other monoclonal antibodies, RSV vaccines, or other investigational agents. Children with congenital heart disease were excluded, except for those with a patent ductus arteriosus or a septal defect that was uncomplicated and hemodynamically insignificant.

Randomization was performed centrally using an interactive voice randomization system from November 15 through December 13, 1996. Participants were randomized to receive either palivizumab (15 mg/kg) or an equal volume of identically appearing

inert fluid (before the second, third, or fourth injection) based on a randomized schedule. Palivizumab concentrations and anti-palivizumab binding were measured using enzyme-linked immunosorbent assay methods previously described.<sup>7</sup>

All randomized patients were included in the safety and efficacy analyses. Statistical comparison of groups was performed using Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for continuous variables. The proportion of children with RSV hospitalization at 150 days was estimated by the Kaplan-Meier method as an alternative analysis of the primary endpoint. Logistic regression was also performed on the primary endpoint to evaluate predefined covariates (gender, age, weight, BPD vs premature without BPD). For comparison of hospital days between groups, the data were transformed and reported as days per 100 children.

### RESULTS

#### Characteristics of the Randomized Populations at Entry

A total of 1502 children were randomized—500 to the placebo group and 1002 to the palivizumab group. The United States, the United Kingdom, and Canada randomized 1277 (85%), 123 (8%), and 102 (7%) children, respectively. The mean number of children randomized at a participating institution was 11 (range, 2–25); 8 centers randomized fewer than 5 patients and 27 centers randomized 15 or more. Demographic parameters and RSV risk factors were similar in the two groups (Table 1); slightly more children in the palivizumab group had at least one smoker in the household.

## 6 ¿ Eran similares los grupos al inicio del EC?

**TABLE 1.** Summary of Characteristics of the Study Population at Entry

	Placebo (n = 500)	Palivizumab (n = 1002)	P Value
Gender, %			
Male	56.8	56.9	1.000
Female	43.2	43.1	
Race/ethnicity, %			
White	57.4	58.4	.412
Black	25.6	22.8	
Hispanic	10.8	11.0	
Asian	2.4	2.1	
Other	3.8	5.8	
Mean (SE) birth weight, kg	1.3 (0.02)	1.3 (0.02)	.737
Mean (SE) gestational age, wk	29 (0.14)	29 (0.10)	.834
Proportion ≤32 wk, %	83.4	83.8	
Proportion >32 wk, %	16.6	16.2	
Multiple birth, %	27.4	31.7	.095
Mean (SE) weight at entry, kg	4.9 (0.1)	4.8 (0.1)	.335
Mean (SE) age at entry, mo	6.0 (0.21)	5.7 (0.15)	.215
Previous RSV, %	5.6	3.8	.111
RSV neutralizing antibody ≥1:200, %	5.6	5.5	.895
Mean (SE) no. people in house	3.5 (0.07)	3.5 (0.05)	.273
No smoker in household, %	68.6	63.0	.039
Child in day care, %	6.8	6.7	.913
Family history of:, %			
Asthma	35.2	36.1	.732
Hay fever	29.6	28.6	.6717
Eczema	16.4	16.5	1.000

37 (1.2)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 57 (2.4)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , 68 (2.9)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , and 72 (1.7)  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , respectively.

### Incidence of RSV Hospitalization

Monthly prophylaxis with palivizumab was associated with a 55% (95% CI = 38%, 72%) reduction in hospitalization as a result of RSV ( $P = .00004$ ). This result was robust, with similar results obtained in alternative and sensitivity analyses (Table 2). Significant reductions were observed in both children with BPD (39% reduction,  $P = .038$ ) and premature children without BPD (78% reduction,  $P < .001$ ).

Significant reduction in RSV hospitalizations were seen in infants  $>5$  kg (51%,  $P = .014$ ) and  $\leq 5$  kg (57%,  $P = .001$ ) and in infants  $<32$  weeks' gestational age (47%,  $P = .003$ ) and 32 through 35 weeks' gestational age (80%,  $P = .002$ ). After adjusting for gender, entry age, entry weight, and BPD in a logistic regression model, treatment with palivizumab remained highly statistically significant ( $P < .001$ ). When included in the logistic regression analysis, gestational age was not a significant predictor of RSV hospitalization and the palivizumab effect remained statistically significant ( $P < .001$ ). Trends in reduction of RSV hospitalization similar to that seen in the United States (56% reduction, 44/426 [10.3%] placebo vs 39/851 [4.6%] palivizumab), were seen in the United



## 7 ¿ Se han tratado a los grupos de la misma forma, aparte de la intervención experimental?

palivizumab is administered intramuscularly, though serum concentrations are similar to those after intravenous administration.<sup>8</sup> We conducted a multicenter, multinational phase III trial (Impact-RSV) to evaluate the safety and effectiveness of monthly administration of palivizumab as prophylaxis for serious RSV illness in high-risk children.

### METHODS

Impact RSV was a multicenter, randomized (2 treatment to 1 control), double-blind, placebo-controlled trial conducted at 139 centers in the United States ( $n = 119$ ), Canada ( $n = 9$ ), and the United Kingdom ( $n = 11$ ). Children were eligible if they were either: 1) 35 weeks gestation or less and 6 months of age or younger, or 2) 24 months old or younger and had a clinical diagnosis of BPD requiring ongoing medical treatment (ie, supplemental oxygen, steroids, bronchodilators, or diuretics within the past 6 months). Children were excluded if they had any of the following: hospitalization at the time of entry that was anticipated to last more than 30 days; mechanical ventilation at the time of entry; life expectancy less than 6 months; active or recent RSV infection; known hepatic or renal dysfunction, seizure disorder, immunodeficiency, allergy to IgG products; receipt of RSV immune globulin within the past 3 months; or previous receipt of palivizumab, other monoclonal antibodies, RSV vaccines, or other investigational agents. Children with congenital heart disease were excluded, except for those with a patent ductus arteriosus or a septal defect that was uncomplicated and hemodynamically insignificant.

Randomization was performed centrally using an interactive voice randomization system from November 15 through December 13, 1996. Participants were randomized to receive either palivizumab (15 mg/kg) or an equal volume of identically appearing

inert fluid (before the second, third, or fourth injection) based on a randomized schedule. Palivizumab concentrations and anti-palivizumab binding were measured using enzyme-linked immunosorbent assay methods previously described.<sup>7</sup>

All randomized patients were included in the safety and efficacy analyses. Statistical comparison of groups was performed using Fisher's exact test for categorical variables and Wilcoxon rank sum test for continuous variables. The proportion of children with RSV hospitalization at 150 days was estimated by the Kaplan-Meier method as an alternative analysis of the primary endpoint. Logistic regression was also performed on the primary endpoint to evaluate predefined covariates (gender, age, weight, BPD vs premature without BPD). For comparison of hospital days between groups, the data were transformed and reported as days per 100 children.

### RESULTS

#### Characteristics of the Randomized Populations at Entry

A total of 1502 children were randomized—500 to the placebo group and 1002 to the palivizumab group. The United States, the United Kingdom, and Canada randomized 1277 (85%), 123 (8%), and 102 (7%) children, respectively. The mean number of children randomized at a participating institution was 11 (range, 2–25); 8 centers randomized fewer than 5 patients and 27 centers randomized 15 or more. Demographic parameters and RSV risk factors were similar in the two groups (Table 1); slightly more children in the palivizumab group had at least one smoker in the household.

# Preguntas sobre IMPORTANCIA

- **¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?**

- ¿Qué resultados se midieron?

- ¿Qué estimadores se usaron?

- Medidas de fuerza de asociación: RR, OR

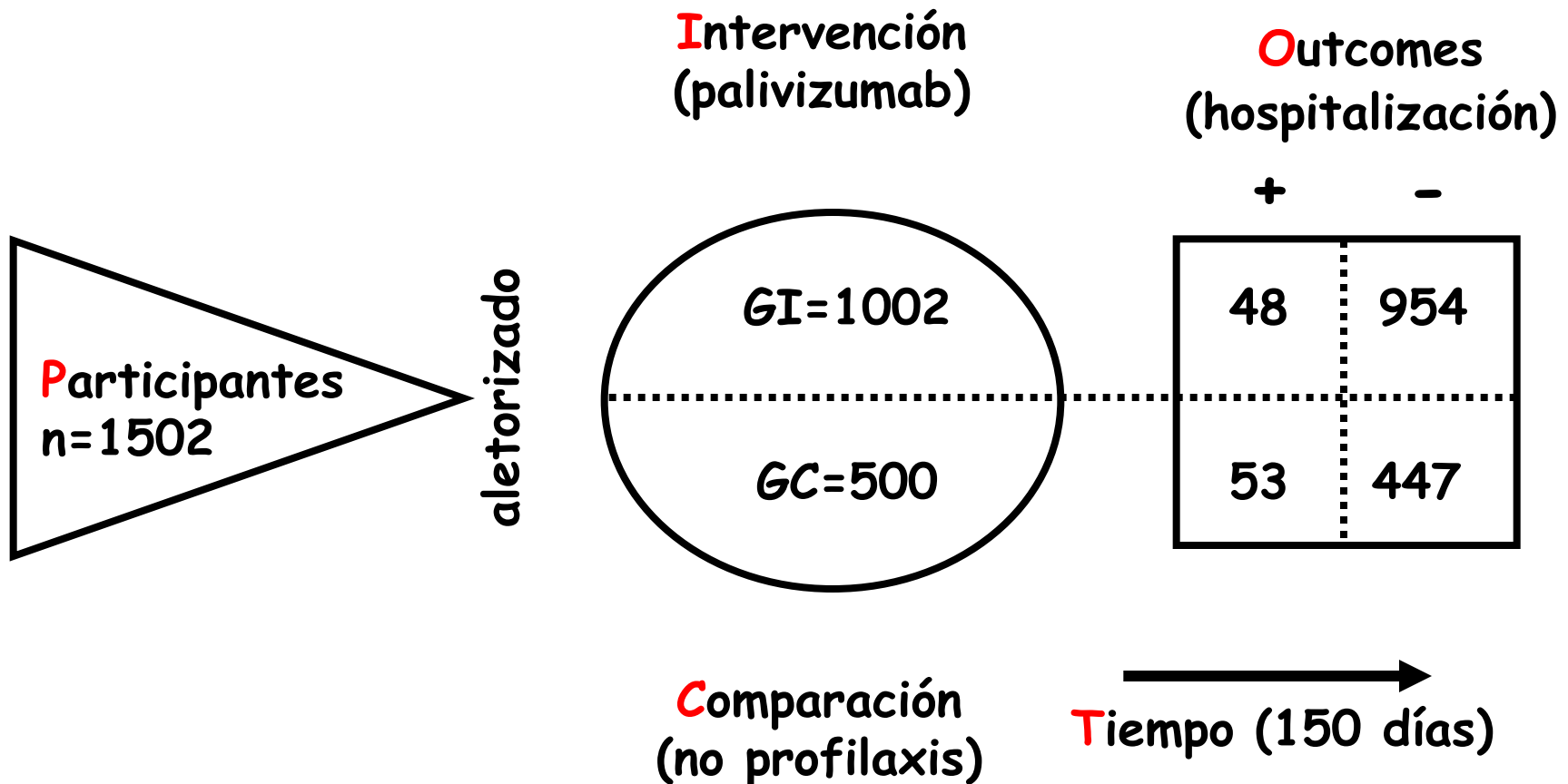
- Medidas de impacto: RRR, RRA, NNT  
(IRR, IRA, NND)

- **¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?**

- ¿Cuáles son sus intervalos de confianza?

# GATE: intervention trials & obs. studies

"Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants". Pediatrics 1998; 102:531-537



## 8 ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?

## 9 ¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?

	Placebo (n = 500)	Palivizumab (n = 1002)	P Value
Gender, %			
Male	56.8	56.9	1.000
Female	43.2	43.1	
Race/ethnicity, %			
White	57.4	58.4	.412
Black	25.6	22.8	
Hispanic	10.8	11.0	
Asian	2.4	2.1	
Other	3.8	5.8	
Mean (SE) birth weight, kg	1.3 (0.02)	1.3 (0.02)	.737
Mean (SE) gestational age, wk	29 (0.14)	29 (0.10)	.834
Proportion ≤32 wk, %	83.4	83.8	
Proportion >32 wk, %	16.6	16.2	
Multiple birth, %	27.4	31.7	.095
Mean (SE) weight at entry, kg	4.9 (0.1)	4.8 (0.1)	.335
Mean (SE) age at entry, mo	6.0 (0.21)	5.7 (0.15)	.215
Previous RSV, %	5.6	3.8	.111
RSV neutralizing antibody ≥1:200, %	5.6	5.5	.895
Mean (SE) no. people in house	3.5 (0.07)	3.5 (0.05)	.273
No smoker in household, %	68.6	63.0	.039
Child in day care, %	6.8	6.7	.913
Family history of, %			
Asthma	35.2	36.1	.732
Hay fever	29.6	28.6	.717
Eczema	16.4	16.5	1.000

Abbreviations: SE, standard error; RSV, respiratory syncytial virus.

### Incidence of RSV Hospitalization

Monthly prophylaxis with palivizumab was associated with a 55% (95% CI = 38%, 72%) reduction in hospitalization as a result of RSV ( $P = .00004$ ). This result was robust, with similar results obtained in alternative and sensitivity analyses (Table 2). Significant reductions were observed in both children with BPD (39% reduction,  $P = .038$ ) and premature children without BPD (78% reduction,  $P < .001$ ).

Significant reduction in RSV hospitalizations were seen in infants  $>5$  kg (51%,  $P = .014$ ) and  $\leq 5$  kg (57%,  $P = .001$ ) and in infants  $<32$  weeks' gestational age (47%,  $P = .003$ ) and 32 through 35 weeks' gestational age (80%,  $P = .002$ ). After adjusting for gender, entry age, entry weight, and BPD in a logistic regression model, treatment with palivizumab remained highly statistically significant ( $P < .001$ ). When included in the logistic regression analysis, gestational age was not a significant predictor of RSV hospitalization and the palivizumab effect remained statistically significant ( $P < .001$ ). Trends in reduction of RSV hospitalization similar to that seen in the United States (56% reduction, 44/426 [10.3%] placebo vs 39/851 [4.6%] palivizumab), were seen in the 8/9 United Kingdom (64% reduction, 4/40 [10.0%]) vs 3/83 [3.6%]) and Canada (40% reduction, 5/34 [14.7%] vs 6/68 [8.8%]).

## 8 ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto de tratamiento?

## 9 ¿Con qué precisión se ha estimado el efecto del tratamiento?

A total of 1400 (99%) children completed the protocol follow-up (99% placebo, 99% palivizumab). Reasons for noncompletion included death ( $n = 7$ ), withdrawal of consent ( $n = 4$ ), or loss to follow-up ( $n = 5$ ) before day 150 and before any RSV hospitalization. Overall, 94% of the placebo group and 92% of the palivizumab group received all five injections and more than 95% of both groups received at least four injections. The proportion of children who received none, one, two, and three injections was similar in each group. Mean (standard error) trough serum concentrations 30 days after injections one, two, three, and four of 15 mg/kg palivizumab were

### Secondary Efficacy Endpoints

Children randomized to palivizumab had significantly fewer total days (per 100 children) of RSV hospitalization (62.6 placebo days vs 36.4 palivizumab days,  $P < .001$ ), days with increased oxygen (50.6 days vs 30.3 days,  $P < .001$ ), and days with an LRI score of 3 or greater (47.4 days vs 29.6 days,  $P < .001$ ). Overall, the incidence of intensive care unit (ICU) admissions and mechanical ventilation for RSV was low. A few children with complex underlying disease and consequently prolonged hospitalization greatly influenced the distribution of days of

8/9

TABLE 2. Summary of Analysis of RSV Hospitalization

	Placebo	Palivizumab	% Reduction (95% CI)	P Value
Primary analysis (incidence of RSV hospitalizations)*	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Alternative analysis (Kaplan-Meier†)	53/500 (10.6%)	48/1002 (4.8%)	55% (38, 72)	<.001
Sensitivity analyses				
Dropout before 150 days and no endpoint‡	53/500 (10.6%)	49/1002 (4.9%)	55% (38, 72)	<.001
Respiratory hospitalization but no RSV test done§	56/500 (11.2%)	54/1002 (5.4%)	52% (35, 69)	<.001
Primary inclusion populations				
Premature (no BPD)	19/234 (8.1%)	9/506 (1.8%)	78% (66, 90)	<.001
BPD	34/266 (12.8%)	39/496 (7.9%)	39% (20, 58)	.038

Abbreviations: RSV, respiratory syncytial virus; CI, confidence interval; BPD, bronchopulmonary dysplasia.

\* Fisher's exact test.

† Kaplan-Meier estimate of the proportion at 150 days. Deaths before RSV hospitalization, withdrawals, and lost events were treated as censored.

‡ The number of children who stopped follow-up before day 150 and had no endpoint through the last follow-up visit and would have

# Variable principal: disminución hospitalización

**Palivizumab= 48/1002 (4.8%)**

**Placebo= 53/500 (10.6%)**

**RRR=  $10.6-4.8/10.6 \times 100=$   
55% (IC95% 38-72;p<0.001)**

**RRA=  $10.6-4.8= 5.8%$   
(IC95% 2.8-8.8)**

**NNT=  $1/RRA \times 100= 17$   
(IC95% 11-36)**

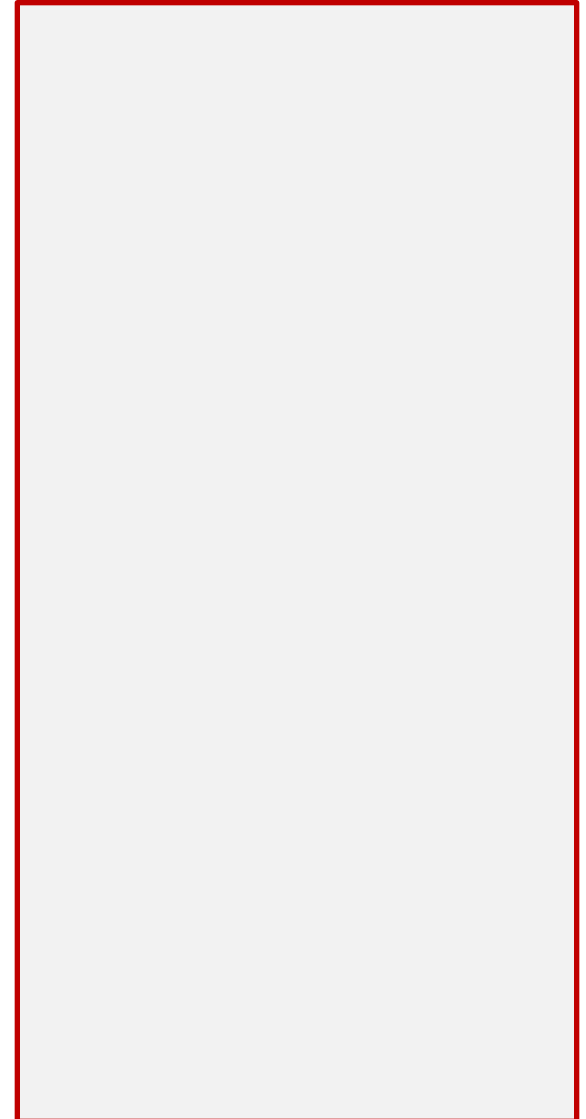
**RRR en subgrupos: con DPB= 39%  
sin DBP= 78%**

**en < 32 sem= 47 %**

**en ≥ 32 sem= 80 %**

# VARIABLES SECUNDARIAS: CRITERIOS DE GRAVEDAD

	<u>Estadística por 100 niños</u>	
	<b>Palivizumab (1002)</b>	<b>Placebo (500)</b>
Nº días hospitalización	36.4	62.6
Nº días oxigenoterapia	30.3	50.6
Nº días gravedad pulmonar	29.6	47.4
Ingresos UCI	13(1.3%)	15(3.0%)
Nº días UCI	13,3	12,7
Necesidad V.mecánica	7(0.7%)	1(0.2%)
Nº días V.Mecánica	8,4	1,7
Mortalidad	4(0.4%)	5(1%)



## VARIABLES SECUNDARIAS: CRITERIOS DE GRAVEDAD

	<u>Estadística por 100 niños</u>		<u>Estadística por ingreso</u>	
	Palivizumab (1002)	Placebo (500)	Palivizumab (48)	Placebo (53)
Nº días hospitalización	36.4	62.6	<b>7,6</b>	<b>5,9</b>
Nº días oxigenoterapia	30.3	50.6	<b>6,3</b>	<b>4,8</b>
Nº días gravedad pulmonar	29.6	47.4	<b>6,2</b>	<b>4,5</b>
Ingresos UCI	13(1.3%)	15(3.0%)	<b>13(27%)</b>	<b>15(28%)</b>
Nº días UCI	13,3	12,7	<b>10,5*</b>	<b>4,2*</b>
Necesidad V.mecánica	7(0.7%)	1(0.2%)	<b>7(54%)*</b>	<b>1(7%)*</b>
Nº días V.Mecánica	8,4	1,7	<b>12,0#</b>	<b>8,5#</b>
Mortalidad	4(0.4%)	5(1%)	<b>2(4,1%)</b>	<b>0(0%)</b>



# Preguntas sobre APLICABILIDAD

## •10 ¿Son aplicables los resultados a nuestros pacientes y en nuestro medio?

¿Crees que los pacientes incluidos en el EC son suficientemente parecidos a mis pacientes?  
Tener en cuenta aspectos biológicos, epidemiológicos, sociales y económicos  
Ser cautelosos con los análisis de subgrupos

## 11 ¿Se han considerado todos los resultados clínicamente importantes?

En caso negativo, ¿en qué afecta eso a la decisión a tomar?

## 12 ¿Compensan los beneficios del tratamiento, los costes y riesgos del mismo?

Es improbable que pueda deducirse del EC, pero ¿qué piensas tu al respecto?

## 13 ¿La intervención y sus consecuencias satisfacen los valores y preferencias de los pacientes?

Es un aspecto cada vez más importante a tener en cuenta

# La EFICIENCIA a debate...

## **PALIVIZUMAB**

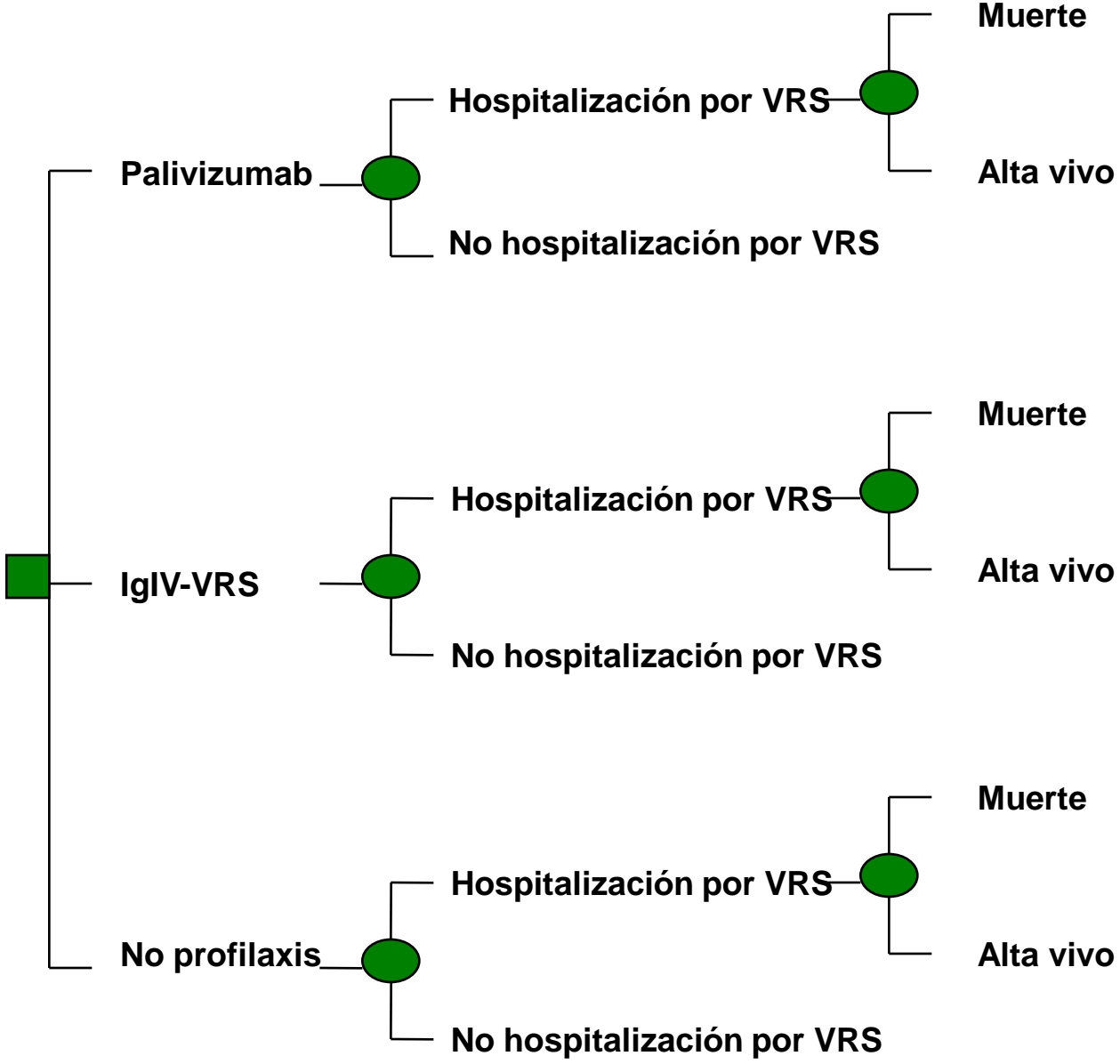
**2 ECA:** en prematuros (1998) y en cardiópatas (2003)

**Más de 60 estudios de evaluación económica y 5 RS**

### **Estudio coste-efectividad inicial:**

Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants". Pediatrics 1999; 104: 419-427

Prematuros dados de alta en los 12 meses previos a la estación VRS



**Variable****Estimación****Eficacia de IgIV-VRS****0.48****Eficacia de palivizumab****0.55****Probabilidad de muerte en hospitalizados VRS****0.012****Probabilidad de hospitalización por VRS (sin profilaxis):**

<b>Gestación</b>	<b>Días de O2</b>	<b>Mes de alta</b>	<b>Grupo</b>	<b>Estimación</b>
<b>23-32</b>	<b>≥28</b>	<b>Sep-Nov</b>	<b>A</b>	<b>0.246</b>
		<b>Dic-Ag</b>	<b>B</b>	<b>0.107</b>
	<b>&lt;28</b>	<b>Sep-Nov</b>	<b>C</b>	<b>0.080</b>
		<b>Dic-Ag</b>	<b>D</b>	<b>0.031</b>
<b>33-36</b>	<b>≥28</b>	<b>Sep-Nov</b>	<b>E</b>	<b>0.110</b>
		<b>Dic-Ag</b>	<b>F</b>	<b>0.044</b>
	<b>&lt;28</b>	<b>Sep-Nov</b>	<b>G</b>	<b>0.032</b>
		<b>Dic-Ag</b>	<b>H</b>	<b>0.012</b>

**Costes: médicos, no médicos, y otros**

**Para todos los subgrupos Palivizumab es más efectivo en prevenir hospitalización y cuesta menos que IgIV-VRS**

**Subgrupo de >riesgo(A)**

**Subgrupo de <riesgo(H)**

***Coste por hospitalización evitada:***

Paliv= 12.000\$

420.000\$

IgIV= 25.000\$

690.000\$

***Coste por año de vida salvada:***

Paliv= 33.000\$

1.200.000\$

IgIV= 70.000\$

1.900.000\$

***NNT por hospitalización evitada:***

Paliv= 7.4

152

IgIV= 8.5

170

**Sólo en 1 de los 8 subgrupos la relación coste-efectividad es correcta en relación con costes por hospitalización VRS evitada y por año de vida salvado: Grupo A: < 32 sem  
≥ 28 días O2  
alta Set-Nov**

**Asume sesgo a favor de la profilaxis:**

- 4 sobre 5 dosis (reducción de coste medicación del 20%)
- uso medicación fuera EC disminuye la efectividad en la práctica clínica

**Aún así, NO BUENA RELACIÓN COSTE-EFECTIVIDAD**

## La profilaxis frente al VRS con Ac monoclonales (palivizumab) es:

- **Eficaz** en general para objetivos débiles (disminución de hospitalización), pero no para objetivos de gravedad
- **Efectiva** en determinados subgrupos de riesgo (con sesgos en los estudios observacionales) y escasa repercusión sobre objetivos de gravedad
- **Eficiente** sólo en el subgrupo de mayor riesgo
- **Seguridad** probada en su uso postcomercialización

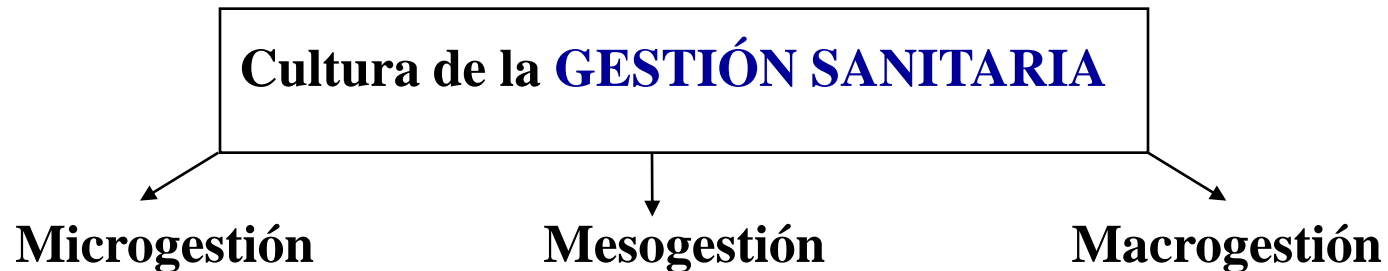
## Los retos de las novedades terapéuticas:

- **Los retos del médico:** integrar la evidencia científica al cuidado del paciente:  $NNT = 100/RRA$
- **Los retos del gestor:** integrar la evidencia científica en la evaluación económica:  $\text{coste-eficacia} = NNT \times c$  (ó  $c - c'$ )
- **Por una terapia racional**  $\text{coste-eficacia} =$  análisis de sensibilidad en subgrupos
- **Importante incorporar** estos conceptos a las guías y protocolos



# ¿Por dónde empezar la Asistencia sanitaria basada en pruebas?

---



## Posible agenda de acción en la EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS:

- "ve donde está el dinero" (*ley de Sutton*)
- "ve donde la confusión es mayor" (*corolario de Wennberg*)
- "ve donde el valor marginal de las intervenciones sanitarias decrece tan rápidamente como éstas son utilizadas inadecuadamente" (*addenda del economista*)



# Limitaciones de la M.B.E

---

- Sólo tenemos evidencia cuando alguien tiene interés de esa “evidencia”
- La “evidencia” es mucho más evidente cuando favorece a los intereses comerciales que a los intereses de los pacientes
- La “evidencia” favorece a los fármacos rentables más que a los cambios de vida y a los fármacos huérfanos

***La evidence-biased medicine limita los resultados de la evidence-based medicine***



## Cochrane reviews compared with industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs: systematic review

Anders W Jørgensen, Jørgen Hilden, Peter C Gøtzsche

### Abstract

**Objective** To compare the methodological quality and conclusions in Cochrane reviews with those in industry supported meta-analyses and other meta-analyses of the same drugs.

**Design** Systematic review comparing pairs of meta-analyses

supported systematic reviews. We aimed to compare Cochrane reviews with other meta-analyses of the same drugs, which we divided into those that had industry support, those with undeclared support, and those that had non-profit support or no support.

## Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants

The Impact-RSV Study Group\*

**ABSTRACT.** *Objective.* To determine the safety and efficacy of prophylaxis with palivizumab in reducing the incidence of hospitalization because of respiratory syncytial virus (RSV) infection in high-risk infants.

*Methods.* A randomized, double-blind, placebo-controlled trial was conducted at 139 centers in the United States, the United Kingdom, and Canada. During the 1996 to 1997 RSV season, 1502 children with prematurity ( $\leq 35$  weeks) or bronchopulmonary dysplasia (BPD) were randomized to receive 5 injections of either palivizumab (15 mg/kg) or an equivalent volume of placebo by intramuscular injection every 30 days. The primary endpoint was hospitalization with confirmed RSV infection. Children were followed for 150 days (30 days from the last injection). Those with hospitalization as a result of RSV infection were evaluated for total number of days in the hospital, total days with increased supplemental oxygen, total days with moderate or severe lower respiratory tract illness, and incidence and total days of intensive care and mechanical ventilation. The incidence of hospitalization for respiratory illness not caused by RSV and the inci-

hospital days, fewer RSV hospital days with increased oxygen, fewer RSV hospital days with a moderate/severe lower respiratory tract illness, and a lower incidence of intensive care unit admission. Palivizumab was safe and well tolerated. No significant differences were observed in reported adverse events between the two groups. Few children discontinued injections for related adverse events (0.3%). Reactions at the site of injection were uncommon (1.8% placebo vs 2.7% palivizumab); the most frequent reaction was mild and transient erythema. Mild or moderate elevations of aspartate aminotransferase occurred in 1.6% of placebo recipients and 3.6% of palivizumab recipients; for alanine aminotransferase these percentages were 2.0% and 2.3%, respectively. Hepatic and renal adverse events related to the study drug were similar in the two groups.

*Conclusions.* Monthly intramuscular administration of palivizumab is safe and effective for prevention of serious RSV illness in premature children and those with BPD. *Pediatrics* 1998;102:531-537; respiratory syncytial

# Research

## Use of a dummy (pacifier) during sleep and risk of sudden infant death syndrome (SIDS): population based case-control study

De-Kun Li, Marian Willinger, Diana B Petitti, Roxana Odouli, Liyan Liu, Howard J Hoffman

### Abstract

**Objectives** To examine the association between use of a dummy (pacifier) during sleep and the risk of sudden infant death syndrome (SIDS) in relation to other risk factors.

**Design** Population based case-control study.

**Setting** Eleven counties in California.

**Participants** Mothers or carers of 185 infants whose deaths were attributed to SIDS and 312 randomly selected controls matched for race or ethnicity and age.

Dummies usually have a bulky external handle, which could alter the infant's sleep environment by changing the configuration of the airway passage surrounding the nose and mouth. For example, pacifiers may prevent accidental hypoxia as a result of the face being buried into soft bedding or overlaying by objects (such as blankets, cosleepers, etc) by providing an air passage created by the bulky handle. Sucking on a dummy may enhance the development of neural pathways that control the potency of the upper airway.<sup>8 9</sup>

We examined data collected in a population based



# Evidencias en Pediatría

## Editorial

¿Qué actitud adoptaremos los pediatras respecto al uso del chupete en el lactante? Reflexiones y comentarios en relación con su potencial papel protector en el síndrome de muerte súbita del lactante

Javier González de Dios. Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante (España). [gonzalez\\_jav@gva.es](mailto:gonzalez_jav@gva.es).

Albert Balaguer Santamaría. Unidad Neonatología y Servicio de Pediatría. Hospital Universitari Sant Joan. Universitat Rovira i Virgili. Reus-Tarragona (España). [albert.balaguer@urv.net](mailto:albert.balaguer@urv.net).

José Luis Díaz-Rossello. Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano y Unidad de Salud de la Mujer y Reproductiva (CLAP/SMR). Organización Panamericana de Salud. Organización Mundial de la Salud. (Uruguay). [diazjose@clap.ops-oms.org](mailto:diazjose@clap.ops-oms.org)

Términos clave en inglés: pacifiers; sudden infant death: prevention and control; case-control studies; meta-analysis

Términos clave en español: chupete; síndrome de muerte súbita del lactante: control y prevención; estudios de casos y controles; metanálisis

**Ofrecer la máxima calidad con la mínima  
cantidad (de intervenciones)  
y en el lugar más cercano al paciente**

***De la medicina basada en la **efectividad y eficiencia**  
a la medicina basada en la **“afectividad”*****

# La fórmula de la FELICIDAD

$$F = P + 5E + 3A$$

**F= felicidad**

**P= “personal” (visión de la vida, flexibilidad, adaptabilidad)**

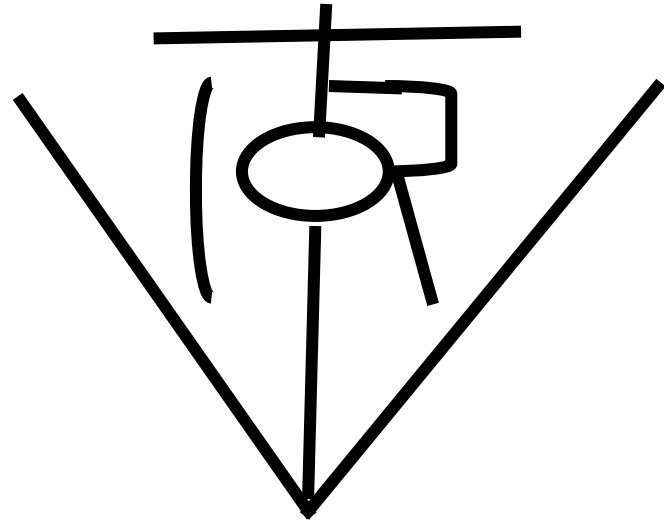
**E= “existencia”(salud, amistades, estabilidad financiera)**

**A= “alta” (autoestima, ambiciones, expectativas)**

*(Carol Rothwell y Pete Cohen-2003)*

*La MBE mejora todos los parámetros, menos uno...*





**“Primero la verdad que la paz”**

**(Miguel de Unamuno)**

# Agradecimientos

Al Grupo de Trabajo de Pediatría Basada  
en la Evidencia de la AEP / AEPap



Y lo juramos... ..no somos una secta

Somos pediatras de atención primaria y hospitales de España y  
Latinoamérica que aprendemos de la pediatría basada en la “evidencia”  
y en la “afectividad”