

# De la evidencia a la práctica clínica en perinatología



## SAP

4° Congreso Argentino  
de Neonatología

**Néstor E. Vain**

**[nvain@fundasamin.org](mailto:nvain@fundasamin.org)**

**Algunos slides de Alan Jobe M.D.  
Con autorización**



SANATORIO DE LA  
TRINIDAD



FUNDASAMIN  
Fundación para la Salud Materno Infantil

**WWW.FUNDASAMIN.ORG**



# Medicina Basada en la Evidencia (MBE)



David Sackett

- **Formular una pregunta valiosa y potencialmente contestable**
- **Buscar la mejor evidencia disponible**
- **Decidir cuales son estudios válidos y aplicables a la asistencia de pacientes**
- **Integrar los hallazgos sin dejar de lado la experiencia clínica ni las características del paciente**
- **Evaluar el proceso**

Sackett, D. L. et al. (1996). "Evidence Based Medicine: What It Is and What It Isn't." *British Medical Journal* 312(7023):71–72.

# No hay evidencia de efectividad para más de la mitad de los tratamientos realizados en USA

Institute of Medicine (IOM) report 2009

<http://www.iom.edu/Reports/2009/Integrative-Medicine-Health-Public.aspx>



SANATORIO DE LA  
TRINIDAD



# Medicina basada en la experiencia

- **La experiencia es la habilidad de cometer repetidamente el mismo error, pero cada vez con mayor confianza**
- **La experiencia es una mala maestra: primero te toma el examen y después te da la clase**

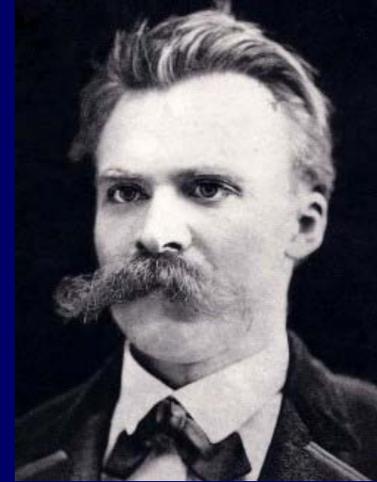
# Niveles de Evidencia

- **Nivel I:** evidencia obtenida de al menos un ECA (RCT)
- **Nivel II-1:** evidencia obtenida de ensayos clínicos controlados bien diseñados, no aleatorizados
- **Nivel II-2:** Evidencia obtenida de estudios de cohortes o caso control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación
- **Nivel II-3:** Evidencia obtenida de múltiples series en el tiempo con y sin la intervención. También se pueden considerar en este nivel, los estudios no controlados con resultados dramáticos
- **Nivel III:** Opinión de autoridades en el tema, basada en experiencia clínica, estudios descriptivos, o comunicaciones de comités de expertos.

# Opinión de expertos = convicción

Las convicciones son  
enemigas de la verdad  
(más poderosas que las  
mentiras)

Citado x Luis Prudent



Friedrich  
Nietzsche

El conocimiento científico ha  
ido reduciendo las insensateces  
de la ignorancia. Sin embargo  
no ha sido tan exitoso en  
reducir las de las creencias

Citado x Enrique Gebara

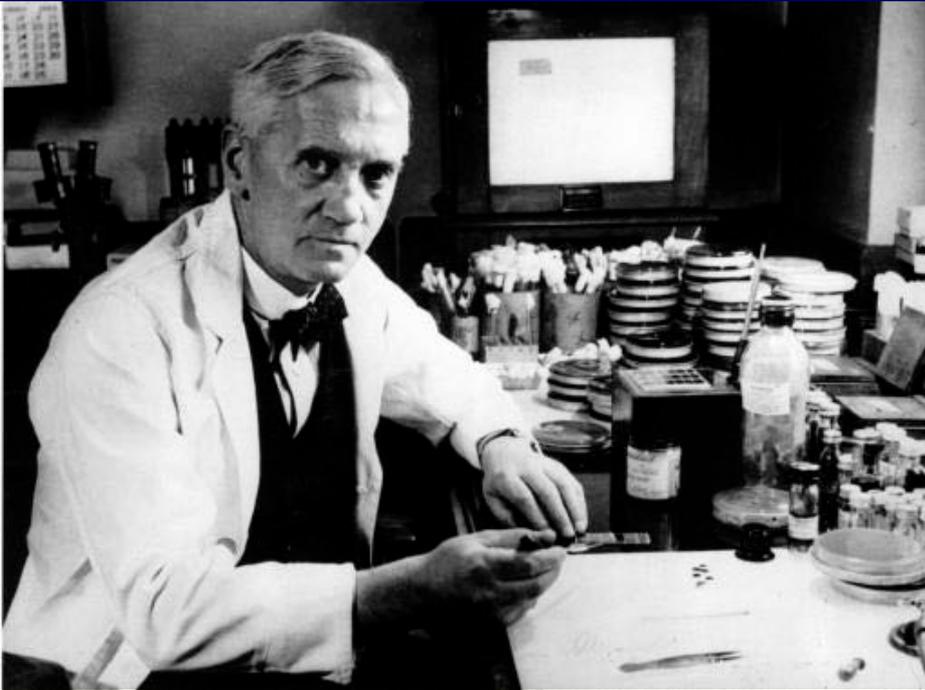


Alberto  
Agrest

# Niveles de Evidencia

- **Nivel I:** evidencia obtenida de al menos un ECA (RCT)
- **Nivel II-1:** evidencia obtenida de ensayos clínicos controlados bien diseñados, no aleatorizados
- **Nivel II-2:** Evidencia obtenida de estudios de cohortes o caso control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación
- **Nivel II-3:** Evidencia obtenida de múltiples series en el tiempo con y sin la intervención. También se pueden considerar en este nivel, los estudios no controlados con resultados dramáticos
- **Nivel III:** Opinión de autoridades en el tema, basada en experiencia clínica, estudios descriptivos, o comunicaciones de comités de expertos.

**Estudios no controlados con resultados dramáticos (no se puede o no hace falta demostrarlo con un ensayo clínico aleatorizado)**



**Sir Alexander Fleming y su hallazgo de que la penicilina es efectiva para tratar infecciones**



↑  
**Mal pronóstico**



↑  
**Buen pronóstico**

**No es necesario un RCT**

# Niveles de Evidencia

- **Nivel I:** evidencia obtenida de al menos un ECA (RCT)
- **Nivel II-1:** evidencia obtenida de ensayos clínicos controlados bien diseñados, no aleatorizados
- **Nivel II-2:** Evidencia obtenida de estudios de cohortes o caso control, preferiblemente de más de un centro o grupo de investigación
- **Nivel II-3:** Evidencia obtenida de múltiples series en el tiempo con y sin la intervención. También se pueden considerar en este nivel, los estudios no controlados con resultados dramáticos
- **Nivel III:** Opinión de autoridades en el tema, basada en experiencia clínica, estudios descriptivos, o comunicaciones de comités de expertos.

# Ejemplo de estudio de cohortes

---

- **La cohorte de la ciudad de Pelotas, Rio Grande Do Sul, Brasil**
- **Organizado por Cesar Victora y Fernando Barros**
- **Seguimiento con datos perinatales de toda la población desde 1982**
- **Enorme información!!**

# Estudios caso-control

- ¿Qué es un estudio caso control?
- En estudios caso control la elección de un grupo control adecuado es fundamental:



¿Comparada con quién?



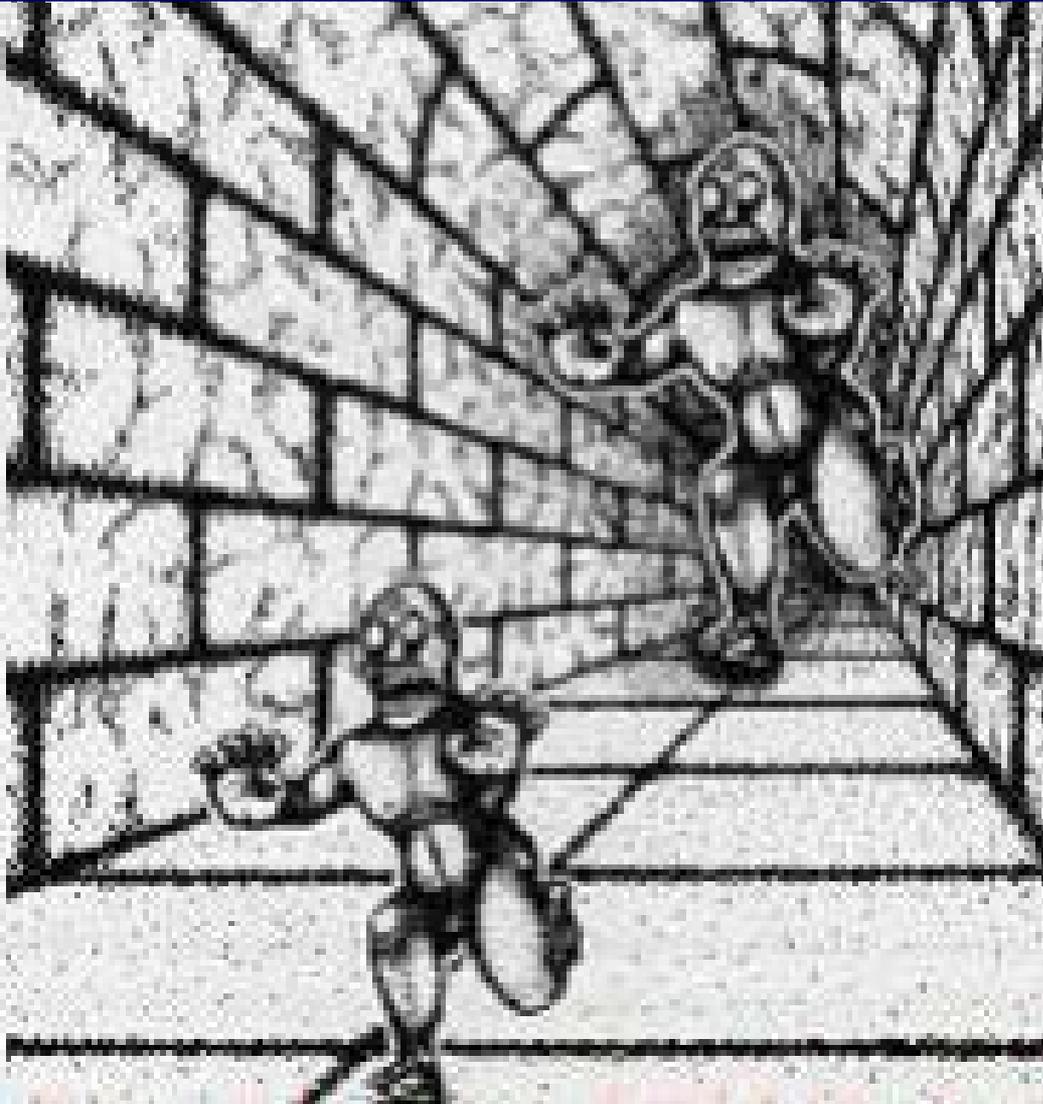
En una vieja película alguien le pregunta a Groucho Marx:  
- ¿Cómo está tu mujer?

# **Los estudios observacionales (sin intervención) no demuestran causa efecto, pero pueden sugerirla si....**

- 1. Los resultados son consistentes**
- 2. Muestran fuerte asociación**
- 3. Hay efecto de dosis respuesta**
- 4. El factor causal precede al desenlace**
- 5. Son plausibles desde el punto de vista biológico**

¿Cuál es más alto?

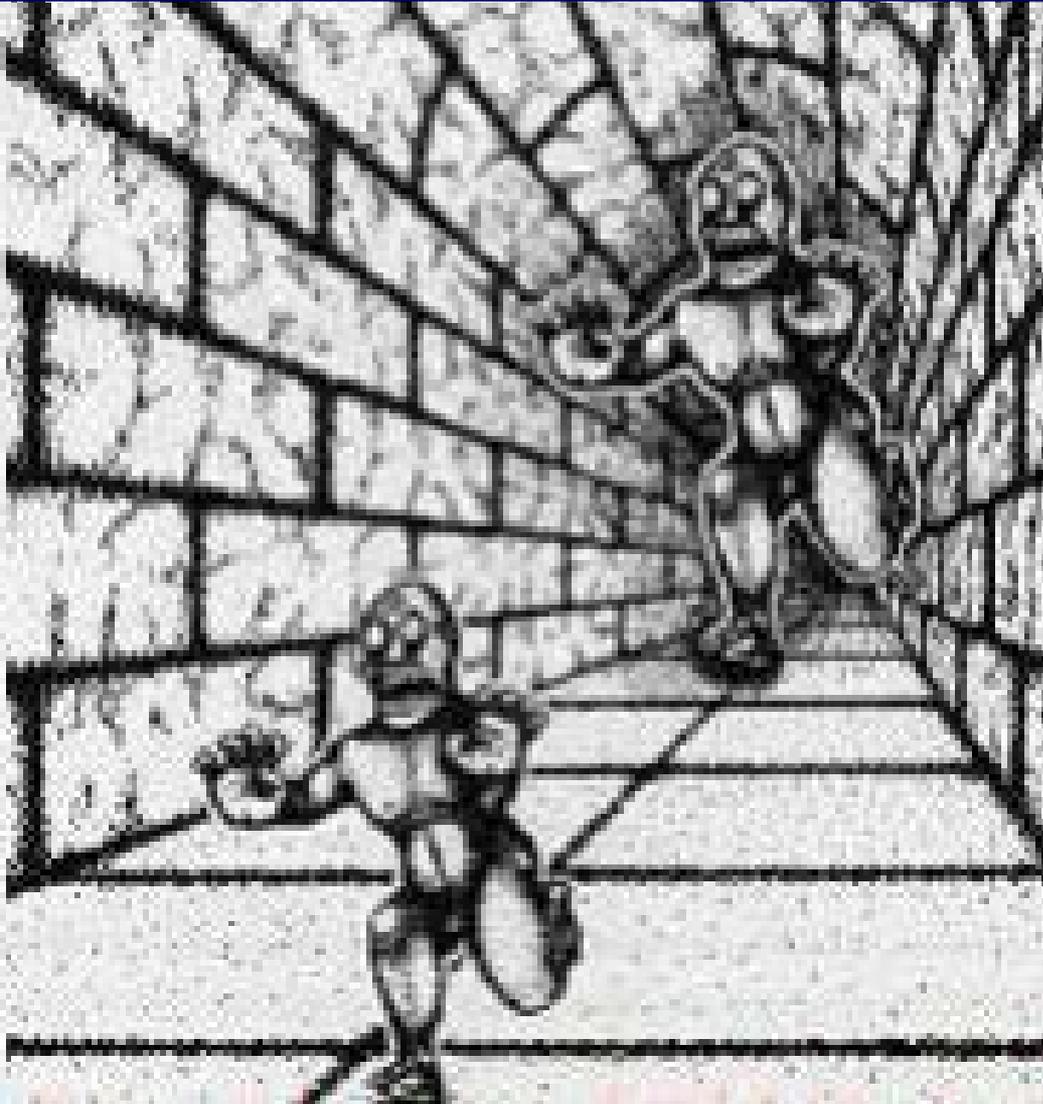
¿Cuál tratamiento es mejor?



¿Cuál es más alto?

## Error Tipo I

Si queremos saber científicamente cual es más alto, los debemos medir y comparar. Medir y comparar variables en medicina es hacer ensayos clínicos aleatorios (ECA o RCT)



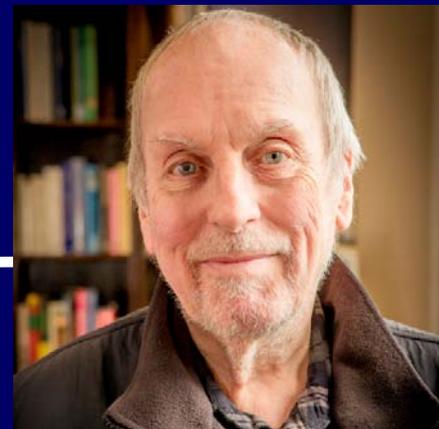
# Ensayo Clínico Aleatorizado (Randomized controlled trial)

- Los pacientes se asignan al azar
- Una de dos o más intervenciones
- Una es tratamiento estándar (grupo control)
- El grupo control (si no hay un tratamiento estándar) puede recibir un placebo o no recibir ninguna intervención

# Porqué hacer un ensayo clínico

- Aplican una intervención (variable predictiva) y observa su efecto sobre otras variables (evolutivas)
- **La distribución aleatoria permite controlar las variables “confundentes” (las otras variables predictivas como peso, EG, etc)**
- Pueden o no ser ciegos (Goldstandard)
- **Sugieren fuertemente “causa-efecto”**

# Ser incluido tiene sus beneficios...



- **Invítenme a participar en todos los ECA (RCT) para los que yo sea potencialmente elegible.**
- **(Sir Iain Chalmers lleva una tarjeta de emergencia con esa instrucción)**

# Efecto de la inclusión en un RCT

- Estudio rHuEPO II: datos previos de nuestras UCIN, para cálculo del tamaño muestral: 5.4 transfusiones / RN < 1250g
- Resultado: tanto grupo placebo como EPO durante el estudio 1.8 transfusiones por paciente (se siguió estrictamente un protocolo)

Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L. Pediatrics 2000

**Varios estudios confirman esta observación  
(El beneficio de la inclusión)**

Vist GE et al. Outcomes of patients who participate in RCTs compared to similar patients receiving similar interventions who do not participate. Cochrane Database Syst Rev. 2008

¿Los ensayos clínicos bien realizados y con resultados importantes, cambian de inmediato la práctica clínica?

**Pediatric Research. 1993 Dec;34(6):809-12.**

**Resuscitation of asphyxic newborn infants with room air or 100% oxygen**

**Ramji S, Saugstad OD et al**

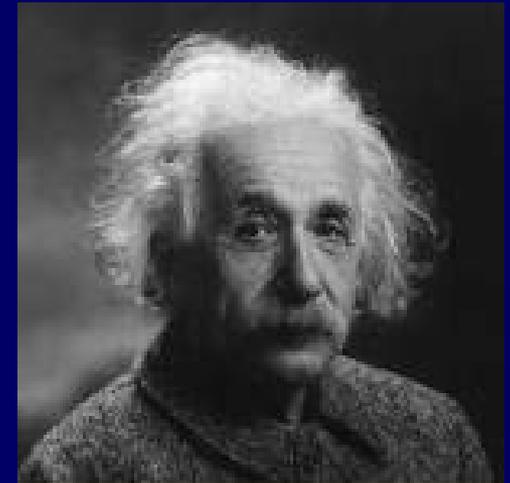
**Recomendación terapéutica ILCOR Octubre 2010**

**En RNT que reciben reanimación al nacer con presión positiva, es mejor comenzar con aire y no con 100% de oxígeno.**

**¿¿¿Qué estamos haciendo en la práctica???**

***La nueva información no se difunde fácilmente, y aún si lo hace, suele llevar un largo tiempo cambiar prácticas establecidas, aún si estas no tienen fundamento***

**Es más fácil desintegrar un átomo que superar un prejuicio o destruir un preconcepto**



**Albert Einstein**

**¿Pero siempre debemos apurar  
el cambio de un estándar de  
tratamiento basados en la publicación  
de un ECA (RCT) en el que una  
nueva práctica parece más eficaz?**

# La administración de fenobarbital prenatal ¿previene la hemorragia intraventricular (IVH) del prematuro?

- Metanálisis de 4 ensayos clínicos con 358 pacientes aleatorizados desde 1986 a 1990
- Los 4 estudios favorecían al Fenobarbital para ↓ IVH (2 significativos)

	RR
Cualquier IVH →	0.50 (0.36 - 0.70)
IVH severa →	0.20 (0.09 - 0.42)
Muerte o IVH →	0.58 (0.35 - 0.95)

Tratamiento eficaz

Sinclair & Bracken, Effective Care of the Newborn Infant, 1992

**Evidencia convincente, casi irrefutable –**

¿ Porqué hacer un gran ECA ?

¿ Es ético hacer un gran ECA ?

Slide de Dr Alan Jobe  
Con autorización

# ECA de la NICHD-NRN de Fenobarbital Antenatal para disminuir hemorragia IV (IVH)

Shankaran, et al., NEJM, 1997

	Fenobarbital	Placebo
<b>N</b>	<b>344</b>	<b>324</b>
<b>Peso al nacer (kg)</b>	<b>1.4±0.5</b>	<b>1.4±0.6</b>
<b>IVH (Cualquiera)</b>	<b>23%</b>	<b>23%</b>
<b>IVH Grado III / IV</b>	<b>3%</b>	<b>1%</b>
<b>% intubados al nacer</b>	<b>50%</b>	<b>45%</b>
<b>ARM</b>	<b>61%</b>	<b>57%</b>

Slide de Dr Alan Jobe  
Con autorización

**Tratamiento  
no efectivo**

**¿Siempre dejamos de utilizar un tratamiento cuando se demuestra que es inefectivo o inútil?**

# Oropharyngeal and nasopharyngeal suctioning of meconium-stained neonates before delivery of their shoulders: multicentre, randomised controlled trial

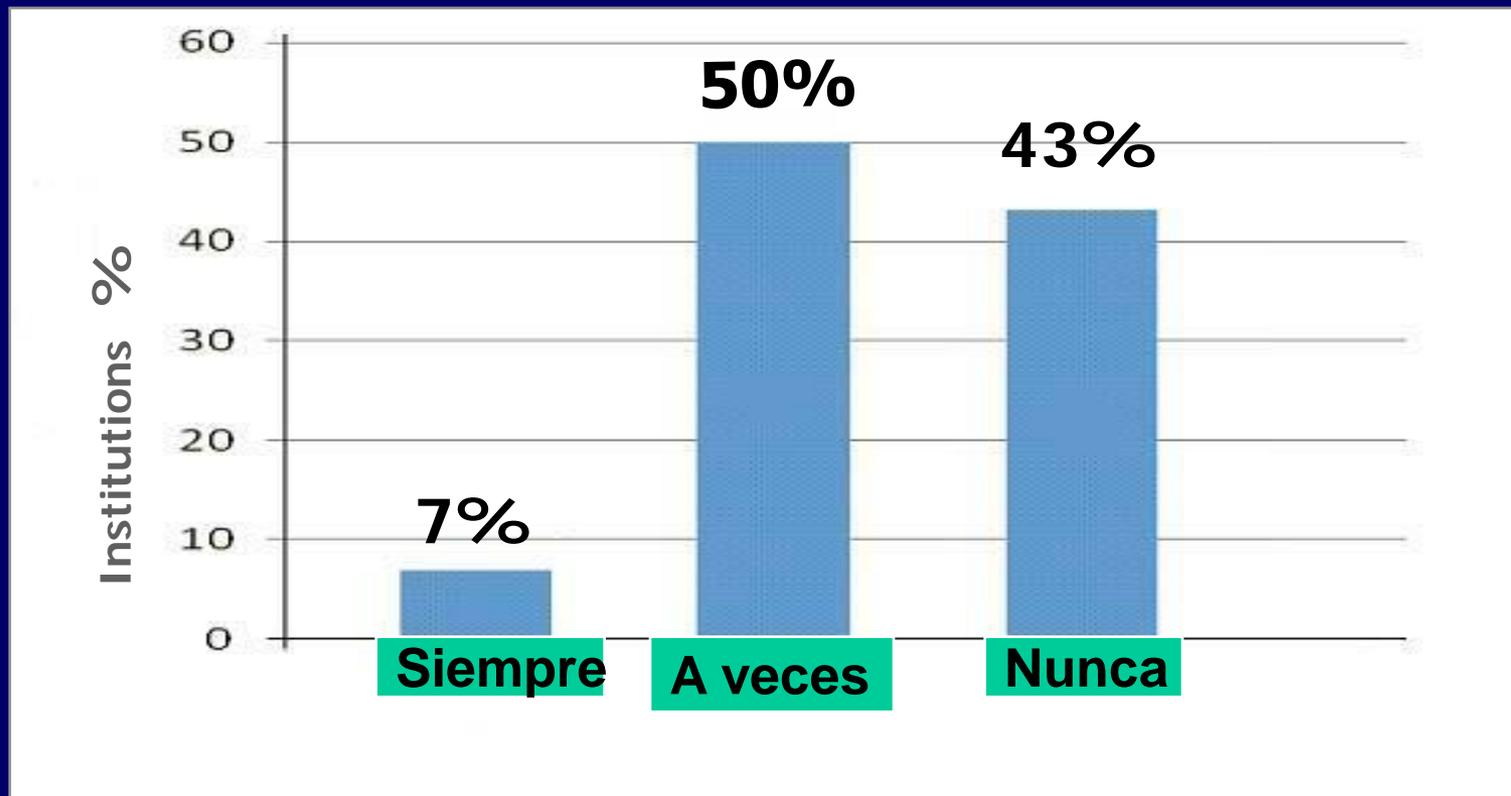
**Lancet 2004:  
364, 597-602  
Auspiciado  
por NRP-AAP**

*Nestor E Vain, Edgardo G Seyid, Luis M Prudent, Thomas EW Isdell, Adriana MA Guilar, Natalia Vivas, for the Meconium Study Network\**

- **11 hospitales Argentina y 1 de USA. 2514 pacientes aleatorizados**
- **Aspirar antes del desprendimiento de los hombros no modifica la frecuencia, la gravedad ni la mortalidad por SALAM.**
- **La aspiración en LAM antes del desprendimiento de los hombros no está más indicada (NRP-AAP, ILCOR 2005, ACOG 2007)**

**¿Pero qué se hace en la práctica?**

## Aspiración oro y nasofaríngea antes del desprendimiento de los hombros



Aguilar A et al.  
Arch Arg Ped, 2010

- Estudio prospectivo en 26 hospitales de Francia de Marzo a Mayo de 2006
- 6761 nacimientos con 199 (3%) meconio espeso. 74% vigorosos.

	Vigoureux n/%	Non vigoureux n/%
Aspiration obstétricale	55/27,4	15/28,8
Aspiration buccopharyngée	121/82,3	48/92,3
Compressions thoraciques	13/8,8	4/7,7
CCV sans ATI	14/9,5	7/13,5
Intubación y aspiración	31/21,1	22/42,3

CCV : contrôle des cordes vocales. ATI : aspiration trachéale immédiate.

Michel F et al. Ann Fr Anesth Reanim, 2010

**Nuevamente: a los médicos nos cuesta más dejar de hacer cosas, más aún cuando nos parece lógico que algo sirva, aunque los estudios demuestren que no sirve.**

**En los niños con LAM que no respiran  
¿Que debemos hacer?**

**¿Qué tiene de malo intubarlos y aspirarlos?**

**El meconio está en la vía aérea. ¡¡Saquémoslo!!**

**Sin embargo, intubar y aspirar 2 o 3 veces hasta que no salga más meconio demora la VPP y la eventual administración de oxígeno (> hipoxia, acidosis, hipercapnia, HPP)**

# LAM en RN deprimidos

- RCT: 61 RNT deprimidos y nacidos con LAM en cada grupo aleatorizados a aspiración ET o no aspiración
- No hubo diferencias en SALAM, mortalidad, severidad, complicaciones, ni neurodesarrollo.

Chettri S et al. J Pediatr 2015

- RCT: RNT deprimidos y nacidos con LAM aleatorizados a aspiración ET (n:88) o no aspiración (n:87).
- No hubo diferencias en SALAM, mortalidad, duración de requerimiento de O<sub>2</sub>, severidad, necesidad de ARM, incidencia / gravedad de Encefalopatía

Nangia S et al. Resuscitation 2016

# LAM en RN deprimidos

- **ILCOR 2015**: (basado sólo en el estudio de Chettri, 122 pacientes en total)
- “La evidencia es insuficiente para recomendar la intubación endotraqueal rutinaria para aspirar el meconio de la vía aérea en RN no vigorosos nacidos con LAM”
- Pero... ¿Es suficiente la evidencia para recomendar no aspirarlos?

# ¿Que debemos hacer en niños con LAM que nacen deprimidos y no respiran al nacer?

- ¿Cambiar las recomendaciones basados en uno o dos pequeños ensayos clínicos?
- Muchos ejemplos de pequeños estudios con un resultado que no puede sostenerse después de uno o más RCTs grandes. Deberían considerarse pilotos. Alto riesgo de error tipo II
- Hacer un gran ensayo clínico aleatorizado (RCT), multicéntrico, bien diseñado. Sí, pero cómo? Consentimiento informado? Cuando? Éticamente válido?

Vain N, Musante G and Mariani G. Editorial. J Pediatr 2015

# LAM en RN deprimidos: ¿Podemos hacer un estudio aleatorizado (RCT) multicéntrico grande?

- **NADIE debería discutir en 2019 que, siempre que sea posible, los estudios de investigación deben efectuarse con consentimiento informado**
- **Pero...¿Se puede obtener un consentimiento éticamente válido en situaciones de emergencia?**
- **El consentimiento obligatorio para investigación en situaciones de emergencia puede comprometer la inclusión y representatividad de la población**

Batton BJ, J Pediatr 2012.

Vain NE and Barrington KJ, J Pediatr 2012

# Consentimiento “éticamente válido”

- Libre, voluntario, suficientemente informado
- Debe describirse alternativas a participar en el estudio.
- Darle tiempo para reflexionar
- Los padres que dan el consentimiento deben “ser competentes” para hacerlo.

Vain NE, Barrington KJ. J Pediatr 2012

¿Pueden padres bajo estrés de T de Parto complicado con LAM ser competentes para dar consentimiento? ¿Puede obtenerse un consentimiento informado éticamente válido durante el T de Parto en embarazos complicados con LAM?

**En nuestra opinión, la respuesta a ambas preguntas es NO!!**

Vain NE, Musante GA, Mariani GL. J Pediatr 2015

# Alternativas al consentimiento informado tradicional para investigaciones en situaciones de emergencia

- **Waiver (renuncia, omisión) del consentimiento**
- **Consentimiento pedido a toda embarazada que se interna: expone a estrés innecesario a muchos padres de niños que no van a tener el evento.**
- **Ensayo clínico en clusters (grupos)**
- **Estrategia de “Opt-out” (elegir salir del estudio)**

Schreiner MS et al. Pediatrics 2014.

Vain NE, Musante GA, Mariani GL. J Pediatr 2015

**¿Los resultados de los estudios aleatorizados (RCT) son siempre generalizables y aplicables en todo el mundo?**

# LAM y aspiración orofaríngea intraparto

Gran hospital en India, pobre control fetal intraparto,  
↑ frecuencia de LAM y SALAM, derivación materna  
tardía . ECA de 503 pacientes

## MAS y severidad

	<b>Aspiración</b>	<b>No Aspiración</b>
	<b>n=253</b>	<b>n=256</b>
Leve	10 (3.95%)	14 (5.4%)
<b>Moderada</b>	<b>21 (8.3%)</b>	<b>22 (8.59%)</b>
Severa	9 (3.55%)	6 (2.34%)
<b>O<sub>2</sub> &gt;48 Hs</b>	<b>25 (9.8%)</b>	<b>26 (10.5%)</b>
<b>Mortalidad</b>	<b>7 (2.7%)</b>	<b>4 (1.7%)</b>

- **CONCLUSIONES:** no reduce incidencia ni modifica la severidad de SALAM

# Pregunta a un neonatólogo u obstetra bien entrenado en cualquier parte del mundo

---

- ¿Cuál es la intervención más costo efectiva para reducir la mortalidad neonatal?
- Una de las respuestas más frecuentes sería....
- **Corticosteroides prenatales!**
- **Correcto !!! ....**
- ¿Pero esto es una verdad que aplica en todas partes???

# Efecto de los corticoides prenatales (CP) en regiones del mundo con cuidado perinatal limitado.

- Grupos (Clusters) de 6 países aleatorizados al estándar de cuidado del lugar vs. a una intervención: Identificación de mujeres con riesgo de nacimiento pretérmino que permita facilitar el acceso a CP.
- **Desenlace primario: mortalidad neonatal a los 28 días en chicos con peso al nacer < 5to percentilo ( un proxy por prematurdad)**
- 51 grupos recibieron la intervención: 2520 pretérminos. 45% CP
- 50 grupos controles 2258 “pretérminos” ..... 10% CP
- **Grupo intervención: la mortalidad en pretérminos no disminuyó pero la infección materna aumentó. OR 1.67 (95%CI 1.33-2.09). Para todo el grupo la mortalidad y la sospecha de sepsis aumentaron.**

# ¿Todo resultado es Generalizable?

- **Los ensayos clínicos en el mundo desarrollado pueden no ser aplicables en todos los países en desarrollo**
- **La población de pacientes puede diferir**
- **Los riesgos ambientales pueden diferir**



**¿Hay algún tratamiento que disminuya entre un 30 y un 50 % la mortalidad en niños causada por un problema frecuente y que rara vez sea recomendado por los pediatras?**

# Relación entre SMSL y chupete

## Metanálisis de estudios caso control

### 7 países. Medios sociales varios

Uso rutinario

Último sueño

O.R                    0,71  
CI 95%            0,59-0,85

0.39  
0,31-0,50  
Hauck et al. Pediatrics nov, 2005

O.R                    0,83  
CI 95%            0,75-0,93

0.48  
0,43-0,540  
Mitchell et al Pediatrics may, 2006

- Si, pero lo que pasa es que el uso de chupete también disminuye la lactancia
- ¿Si? ¿Hay evidencia? ¿Que nivel de evidencia?

**Estudios observacionales**

**Nivel de evidencia II 3**

## Does the Recommendation to Use a Pacifier Influence the Prevalence of Breastfeeding?

Alejandro G. Jenik, MD, Nestor E. Vain, MD, Adriana N. Gorenstein, MD, and Noemí E. Jacobi, MD, for the Pacifier and Breastfeeding Trial Group\*

**Objetivo primario: Prevalencia de lactancia exclusiva a los 3 meses (según intención de tratar)**

Grupo Asignado	Grupo OFCh N=499	Grupo NO-OFCh N=471	RR	IC 95%	p
Lactancia materna exclusiva	428 (85.8%)	406 (86.2%)	0.99	0.94- 1.04	0.84

Jenik A, Vain N, Gorenstein A, Jacobi N. J Pediatr 2009

**¿Porqué es tan poco conocido por los pediatras que el chupete disminuye el riesgo de SMSL y que no disminuye la lactancia?**

**No tenemos tiempo para un análisis profundo de las políticas de las sociedades científicas incluida nuestra SAP ni de la fuerte influencia de los grupos fundamentalistas de apoyo a la lactancia que por sus propios prejuicios eligen no profundizar el análisis de la evidencia**

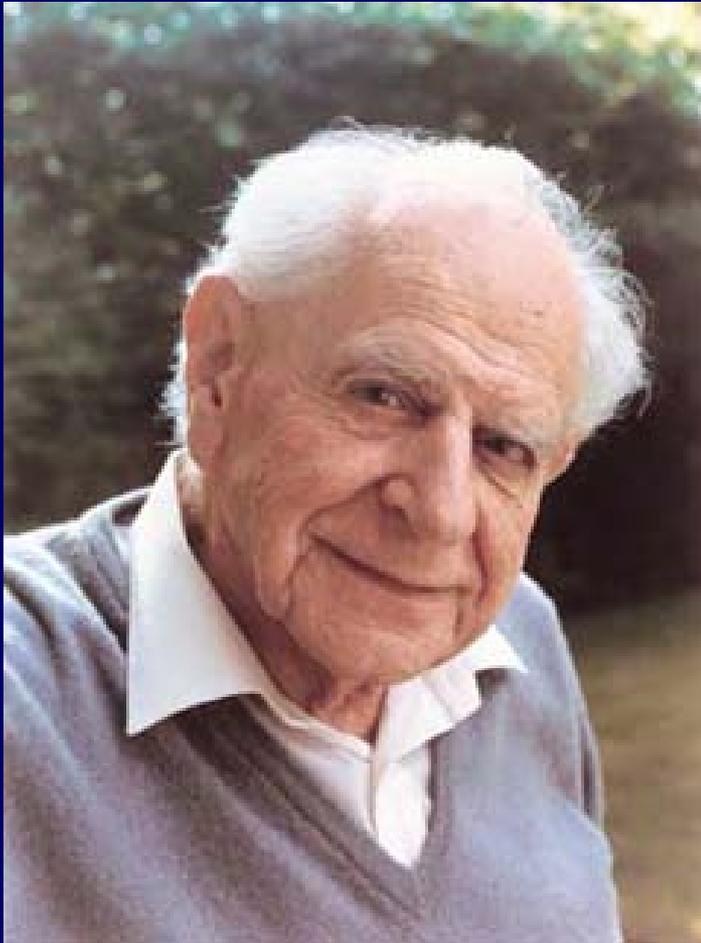


# En resumen

- Gran separación evidencia - práctica clínica
- Nueva evidencia: cambios no uniformes y largos tiempos de implementación
- Guías o recomendaciones: efecto limitado en el cambio de conductas médicas. (ausencia de conocimiento de su existencia, falta de confianza en llevarlas a cabo)
- **Inercia de práctica previa**

Renunciar al sueño de la posesión de la  
verdad pero no al ideal de su búsqueda.

Karl Popper



**¡Muchas Gracias!**

**[nvain@fundasamin.org](mailto:nvain@fundasamin.org)**



**[WWW.FUNDASAMIN.ORG](http://WWW.FUNDASAMIN.ORG)**