

## PEDIATRIA BASADA EN LA EVIDENCIA (PBE)

### ¿Qué es un CAT?

#### *Zer da CAT bat?*

E. Alústiza, I. Asenguinolaza, M. Callén, J.I. Empanza, M.C. Martínez, I. Ozcoidi, P. Zubillaga

Un CAT (acrónimo del inglés: Critically Appraised Topic, es decir, un tema evaluado críticamente) es un resumen estructurado de un artículo científico que responde a una pregunta clínica relacionada con un paciente concreto.

Tras plantearse la pregunta clínica (sobre tratamiento, diagnóstico u otras áreas de interés clínico) formulada de una manera sistemática sobre un paciente o grupo de pacientes concretos, se realiza una búsqueda bibliográfica en las bases de datos médicas primarias (por ejemplo, Medline) y secundarias (por ejemplo, Evidencia Clínica), tratando de que sea una búsqueda efectiva y lo más amplia posible.

Tras la búsqueda se selecciona el artículo más pertinente al caso clínico que nos ocupa y que sea de mayor calidad científica. Para evaluar la calidad seguimos la metodología de lectura crítica CASPe (<http://www.redcaspe.org>).

Si el artículo se ajusta a nuestra pregunta y es de suficiente calidad científica, redactamos un resumen, llamado CAT, en el que de forma concisa y estructurada mostramos cuál ha sido la pregunta, cómo hemos hecho la búsqueda (bases de datos consultadas y términos empleados), cuáles son las características de diseño del estudio (calidad del mismo) y los resultados encontrados en forma de tabla. Finalmente añadimos los comentarios que el autor o autores del CAT consideremos relevantes.

En base a esto decidiremos qué decisión tomar sobre nuestro paciente del que partió la pregunta inicial. Veamos dos ejemplos.

#### ESCENARIO 1

Acude a tu consulta del Centro de Salud Ainhoa con su madre.

Ainhoa es una niña de 12 años que viene a control porque tiene asma alérgica

leve bien controlada. No tiene otros antecedentes de interés.

Aprovechando la consulta, la madre te comenta que le ha llegado una carta del colegio informándole que Ainhoa va a ser vacunada de hepatitis B y de la vacuna frente al papilomavirus (VPH) y quiere saber si conviene que se vacune. Además, Ainhoa tiene una hermana de 15 años a la que no van a vacunar en el colegio, y querría saber si también debería vacunarse.

El día anterior, casualmente, el laboratorio que comercializa la vacuna ha dado una sesión en el centro informando de todas las ventajas sobre la vacunación en mujeres jóvenes.

Según esto: ¿Cuál sería tu actitud?, ¿Cómo responderías a estas preguntas?

1. ¿Confías en lo que se ha comentado en la sesión y aconsejas a todas las niñas la vacunación?
2. ¿Aconsejas que vacune a Ainhoa y a su hermana o sólo a Ainhoa porque está en el calendario vacunal de Osakidetza?

#### RESPUESTA EN FORMA DE CAT

**LA VACUNA DEL PAPILOMAVIRUS PREVIENE LA INFECCIÓN Y LAS LESIONES PRECANCEROSAS DE CÉRVIX**

*Por cada 138 adolescentes o mujeres jóvenes (< 25 años) no infectadas previamente que vacunemos, evitaremos 1 caso de CIN2 o peor en 4 años. Por cada 83 evitaremos una infección persistente (12 meses).*

#### Referencia

Rambout L, Hopkins L, Hutton B, Ferguson D. Prophylactic vaccination against human papillomavirus infection and disease in women: a systematic review of randomized controlled trials. *CMAJ* 2007; 177: 469-479.

#### La pregunta (PICO)

- **Paciente:** adolescente sana.
- **Intervención:** vacuna frente al papilomavirus.

- Comparación: no vacuna.
- **Outcome:** disminución de lesiones precancerosas o disminución de cáncer de cuello de útero.

Este artículo se refiere a un problema sanitario muy frecuente, con un enfoque muy original y cuyos resultados son muy aplicables, a juicio de médicos de familia que trabajan en Atención Primaria.

### Búsqueda

(human papillomavirus vaccines) AND systematic (sb) en PubMed, Papilloma Virus and Vaccine en Tripdatabase.

### El estudio

Se trata de una revisión sistemática de ECA (Ensayo Clínico Aleatorizado). Con búsqueda en: Congresos, Registros de ECA, Cochrane Library, Medline, EmBase, Seguimiento de Referencias, Otros: Google scholar, fabricantes de vacunas. Sin restricción de idiomas.

Ensayos encontrados: 457.

Nº de ensayos clínicos incluidos: 6.

Nº total de pacientes: 40.323.

### Valoración crítica

Selección de artículos por 2 investigadores. Evaluación de la calidad por 2 investigadores. Con criterios explícitos de calidad. Extracción de datos por 2 investigadores. No evalúan el sesgo de publicación. Existe heterogeneidad. Combinación de resultados mediante modelo de efectos fijos. Sin meta-regresión. No realizan análisis de sensibilidad. No realizan análisis por subgrupos.

### Las pruebas (Tabla I)

### Comentario

Datos epidemiológicos: en España tenemos una de las tasas de cáncer de cuello más bajas del mundo, junto con Norteamérica, Australia, Este de Asia y países europeos como Finlandia, Irlanda, Holanda, Grecia,

TABLA I.

Outcome	Tiempo	RAC	OR	NNT
CIN 2 o peor, APP	14 a 42 meses	0,0104 (0,0082-0,0126)	0,14 (0,09-0,21)	112 (106-122)
Cualquier CIN, APP	14 a 42 meses	0,0285 (0,0227-0,0342)	0,13 (0,09-0,20)	41 (39-44)
Infección persistente, APP (1 estudio)	12 meses	0,0234 (0,008-0,038)	0,12 (0,03-0,46)	49 (44-80)
CIN 2 o peor, AIT	14 a 42 meses	0,0152 (0,0135-0,0170)	0,52 (0,43-0,63)	138 (116-179)
Cualquier CIN, AIT	14 a 42 meses	0,0163 (0,014-0,0186)	0,36 (0,29-0,45)	96 (86-112)
Infección persistente, AIT	12 meses	0,0163 (0,012-0,020)	0,26 (0,16-0,41)	83 (73-105)

RAC: Riesgo absoluto del grupo control; OR: odds ratio; NNT: número necesario a tratar; AIT: análisis por intención de tratar; APP: análisis por protocolo; CIN: Lesión displásica.

Italia, Suecia, Gran Bretaña, Suiza. Tasa de incidencia anual en España: 7,2 casos nuevos por cada 100.000 mujeres y año (Haití 94, Colombia 30 (IARC, todocancer). Aplicando estos datos a Gipuzkoa (tasa de incidencia anual 1997-2001, 7,8/100.000), cabría esperar 25 casos por año. La supervivencia del cáncer de cuello es del 60-75% a los 5 años. La prevalencia de la infección en España es del 3%. Screening por citología: S=51% (37-66), E=98% (97-99) (Fuente: AHCPR). Entre el 70 y el 80% de los cánceres de cuello son causados por las cepas 16 y 18 de VPH.

Las poblaciones de los diferentes estudios incluidos no son idénticas: son de edades diferentes (entre 15 y 25 años), algunas son vírgenes y otras no. El estado inmunológico frente al papilomavirus no se conoce en todos los estudios. Los autores no realizan análisis por subgrupos. Tal vez este análisis por subgrupos sería interesante. Nuestro outcome de interés sería la disminución de la incidencia de cáncer de cuello. En su lugar, eligen otros eventos más fáciles de medir: CIN alto grado, cualquier CIN, infección persistente a los 12 meses, a los 6 meses y lesiones genitales externas. Además, miran efectos adversos, incluyendo muerte, sin encontrar diferencias. Los outcomes se evalúan entre los 18 meses (mí-

nimo) y 48 meses (máximo), período que no parece suficiente (!!). En el análisis por intención de tratar (AIT) para CIN 2 o peor (DNA negativas o desconocido y al menos 1 dosis de vacuna), la heterogeneidad existe, con I<sup>2</sup> del 68%. En el AIT para cualquier CIN, también hay heterogeneidad, con I<sup>2</sup> del 66%. Sólo hay un estudio para calcular, mediante análisis por protocolo (APP), la eficacia en la prevención de la infección persistente. No se ha hecho ningún análisis coste-utilidad. No sabemos si la protección que otorga la vacuna va más allá de los 48 meses analizados en algunos estudios.

**Autores del CAT:** M<sup>a</sup> Camino Martínez, José I. Emparanza, Irene Ozcoidi, Inés Aseguinolaza, Maite Callén, Elena Alústiza  
**E-mail:** caminomar@gmail.com

**Fecha de eliminación:** 1 de julio 2009

### ¿QUÉ DECISIÓN TOMARÍA?

Informaría a la madre de que la vacuna disminuye el nº de lesiones precancerosas y la infección persistente por el VPH, aunque no se ha demostrado que proteja del cáncer de útero, ya que los estudios que hay son de 4 años de seguimiento. Le diría también que la incidencia de este cáncer en nuestro país es muy baja y que tenemos mé-

todos de detección precoz. Por otra parte, la frecuencia descrita hasta ahora de efectos adversos de la vacuna es baja. Hechas estas consideraciones, recomendaría que Ainhoa siguiera el calendario vacunal. En el caso de su hermana mayor, el coste de la vacuna, la eficacia y los efectos adversos deben ser tenidos en cuenta a la hora de tomar la decisión.

## ESCENARIO 2

Viene a la consulta Eneko con su madre. Eneko es un lactante de 4 meses sano que acude a control de salud y vacunación.

El embarazo y parto fueron normales y no hay ningún antecedente personal ni familiar que reseñar.

Eneko recibe lactancia materna exclusiva desde el nacimiento con buena ganancia ponderal.

La semana anterior estuve en un curso de pediatría en donde se habló de alimentación infantil y se dijo que hay pruebas científicas de que la administración de gluten entre los 4 y 7 meses de edad, cuando el bebé está tomando lactancia materna, es un factor protector frente a la presentación de enfermedad celíaca y también frente a otras enfermedades con base inmunológica como la diabetes.

Tienes que indicarle normas de alimentación para los 2 meses siguientes, momento en el que vendrá al siguiente control y vacunación.

¿Cuál sería tu actitud?

1. Después de tantos años recomendando retrasar la introducción del gluten, ¿eres conservador y de momento sigues igual sin hacer ningún cambio?
2. ¿Aconsejas la administración de gluten en forma de pan o cereales con gluten en pequeñas cantidades en los 2 meses siguientes insistiendo en que siga con la lactancia materna?

## RESPUESTA EN FORMA DE CAT

### LA INTRODUCCIÓN DEL GLUTEN A LOS 4 MESES SE ACOMPAÑA DE UNA MENOR PREVALENCIA DE CELÍACA

*La introducción temprana (4 meses) y a pequeñas cantidades de gluten mientras se mantiene la lactancia materna se acompaña de una reducción de la prevalencia de celíaca*

#### Referencia

Carlsson A, Agardh D, Borulf S, Grodzinsky E, Axelsson I, Ivarsson SA. Prevalence of celiac disease: before and after a national change in feeding recommendations. Scand J Gastroenterol. 2006; 41: 553-558.

#### La pregunta (PICO)

- Paciente: lactante sano.
- Intervención: introducción del gluten a los 4 meses.
- Comparación: introducción del gluten a los 6 meses.
- Outcome: desarrollo de enfermedad celíaca.

Este artículo se refiere a un problema sanitario muy frecuente, con un enfoque moderadamente original y cuyos resultados son muy aplicables, a juicio de médicos de Familia y Pediatras que trabajan en Atención Primaria.

#### El estudio

La población de estudio: cohorte 1: 690 niños nacidos en Suecia entre julio 1992 y junio 1993. De 3.004 RN nacidos en ese período, 1.287 fueron invitados a participar, de los cuales 992 dijeron en principio que sí, y 690 son los que finalmente participaron. Cohorte 2: todos (n=5.641) los nacidos en Malmö entre enero de 1996 y noviembre 1997 diagnosticados de celíaca siguiendo los criterios de la ESPHGAN. Sólo 679 niños aceptaron el screening sanguíneo (EMA) para celíaca. El número de enfermos celíacos se obtiene del registro nacional. Desenlace (Outcome): screening a la cohorte

1 a la edad media de 2,5 años mediante ac antiendomiso (EMA) y antigliadina (AGA). Biopsia posterior: screening a la cohorte 2 mediante EMA y AGA a los 2,5 años. Biopsia posterior Factores Pronósticos o Exposición estudiada: antes de 1996 la recomendación era introducir el gluten a los 6 meses, sin especificar la cantidad ni la lactancia que recibían. A partir de ese año, la recomendación en Suecia fue la introducción del gluten en pequeñas cantidades mientras aún recibían lactancia materna

#### Valoración crítica

El estudio de cohortes es adecuado para responder a la pregunta. La cohorte es representativa de la población. La exposición no se midió de forma precisa, o al menos no se dan datos de la cantidad de gluten ni el momento exacto de su introducción. El resultado o desenlace se midió de forma precisa. Se estableció un sistema fiable para detectar todos los casos. La evaluación del desenlace no fue ciega. No tuvieron en cuenta los factores de confusión (ni genéticos ni ambientales). El seguimiento fue suficiente en tiempo. El seguimiento fue suficientemente completo.

#### Las pruebas (Tabla II)

#### Comentario

No existen ensayos clínicos que comparen el efecto de la introducción del gluten a los 4 y a los 6 meses de edad. Este estudio es de tipo observacional. A pesar de que se trata de 2 cohortes no concurrentes, lo cual podría introducir sesgos, éstos parecen poco probables (no sabemos la proporción de lactancia materna en la cohorte 1), y el cambio en la prevalencia observado en las dos cohortes es notable. Pese a la gran diferencia tanto en cuanto al desarrollo de autoinmunidad "celíaca" como en cuanto al desarrollo de la enfermedad, el estudio no demuestra significación estadística (en el ar-

TABLA II.

Factor	Tiempo				RAR	RR	OR
Gluten a los 4 meses. Screening Celíaca	2,5 años de edad	Desenlace	No desenlace		-0,568%	0,56	0,56
		Con	674	679	-0,49 a	0,19 a	0,187 a
	Screening Celíaca	Sin	681	690	1,63	1,67	1,68
Gluten a los 4 meses. Celíaca sintomática		Desenlace	No desenlace		-0,429%	0,41	0,41
		Con	5.624	5.641	-1,004 a	0,055 a	0,054 a
	Celíaca sintomática	Sin	136	137	1,86	3,077	3,115

RAR: Reducción absoluta de riesgo; RR: riesgo relativo.

título dicen que sí la tiene). Y, sin embargo, hay tres factores que dan fuerza a los hallazgos de este estudio observacional. El primero es que con la introducción del gluten a los 4 meses se consigue reducir a la mitad la proporción de niños con la enfermedad, lo cual es un efecto muy importante. El segundo es un estudio nacional: la incidencia anual en la población de Suecia es claramente descendente a partir de las recomendaciones de introducir el gluten a los

4 meses de edad, en pequeñas cantidades y acompañando a la lactancia materna (*Epidemic of celiac disease in Swedish children. Ivarsson A. Acta Paediatr 2000; 89: 165-71*). En tercer lugar, en otro artículo, esta vez realizado en EE.UU. (*Risk of celiac disease autoimmunity and timing of gluten introduction in the diet of infants at increased risk of disease. Norris, JM. JAMA. 2005; 293: 2343-51*), incluso en niños con alto riesgo (predisposición genética, DR3) de desarrollar celíaca, la introducción

temprana (<4 meses) o tardía (>6 meses) se acompaña de un mayor riesgo de desarrollar ac. antitransglutaminasa (indicador de probable enfermedad celíaca), respecto a la introducción entre los 4 y 6 meses de edad. Por ello, concluimos que la introducción del gluten (en pequeñas dosis y acompañado de lactancia materna) a los 4 meses se asocia con una menor prevalencia de celíaca en las edades estudiadas.

**Autores del CAT:** José I. Emparanza, Paul Zubillaga, Elena Alústiza, Camino Martínez, Maite Callén, Irene Ozcoidi

**E-mail:** joseignacio.emparanza@osakidetza.net

**Fecha de eliminación:** 10 de octubre de 2009

**Fecha de realización:** 10 de octubre de 2008

### ¿QUÉ DECISIÓN TOMARÍAS?

Aconsejaría a la madre que a partir del 5º mes introdujera el gluten, bien en forma de pan o de cereales según la alimentación que lleve Eneko, insistiendo en que continúe con la lactancia materna.