

Neonatología, Evidencias y Prevención Cuaternaria



Javier González de Dios

Hospital General Universitario de Alicante
Universidad Miguel Hernández

Co-director de “Evidencias en Pediatría”
Co-editor de “Pediatría basada en pruebas”



XVI CONGRESO
LATINOAMERICANO
DE PEDIATRÍA
ALAPE 2012
Cartagena
COLOMBIA

14 al 18 de noviembre de 2012

Objetivos

❖ OBJETIVO GENERAL:

- Conocer el qué, por qué y cómo de la prevención CUATERNARIA en Neonatología

❖ OBJETIVO ESPECÍFICOS:

- Su aplicación en factores de riesgo
- Su aplicación en pruebas de diagnóstico y cribado
- Su aplicación en tratamiento

Guión

- ❖ ¿ Qué es la prevención cuaternaria ?
- ❖ Prevención cuaternaria y factores de riesgo
- ❖ Prevención cuaternaria y pruebas de diagnóstico/cribado
- ❖ Prevención cuaternaria y tratamiento

Y algún CONSEJO...

¿ Qué es la prevención cuaternaria ?



Reflexión y
debate

XVI CONGRESO
LATINOAMERICANO
DE PEDIATRÍA
ALAPE 2012
Cartagena
COLOMBIA

14 al 18 de noviembre de 2012

Conocemos bien la NEONATOLOGÍA...



- ✓ ... y sus avances **TECNOLÓGICOS**
- ✓ ... y su apuesta por la **HUMANIZACIÓN**

Conocemos bien la EVIDENCIA...



- ✓ ... sus **DEBILIDADES** y **FORTALEZAS**
- ✓ ... sus **LUCES** y sus **SOMBRAS**

..., pero, ¿conocemos bien la PREVENCIÓN CUATERNARIA...?



- ✓ ... su QUÉ
- ✓ ... su CÓMO
- ✓ ... y su POR QUÉ

Más allá de la prevención primaria, secundaria y terciaria...

- Prevención PRIMARIA

Protección de la salud= ácido fólico en embarazadas

Promoción de la salud= vacunaciones sistemáticas

- Prevención SECUNDARIA= Cribado

Cribado en población general (*mass screening*)=
detección precoz metabolopatías en RN

- Prevención Terciaria

Tratamiento y rehabilitación= implantes cocleares en hipoacusia

**Prevención
primaria**

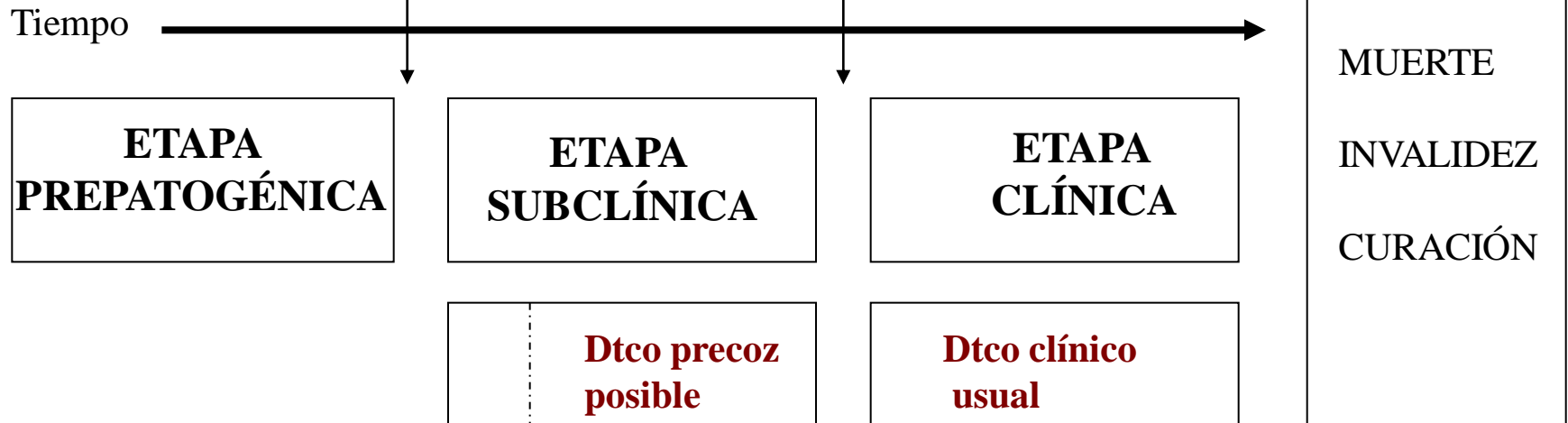
**Prevención
secundaria**

**Prevención
terciaria**

Comienzo
biológico

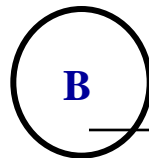
Comienzo
síntomas

Tiempo



**Punto crítico de
irreversibilidad**

A

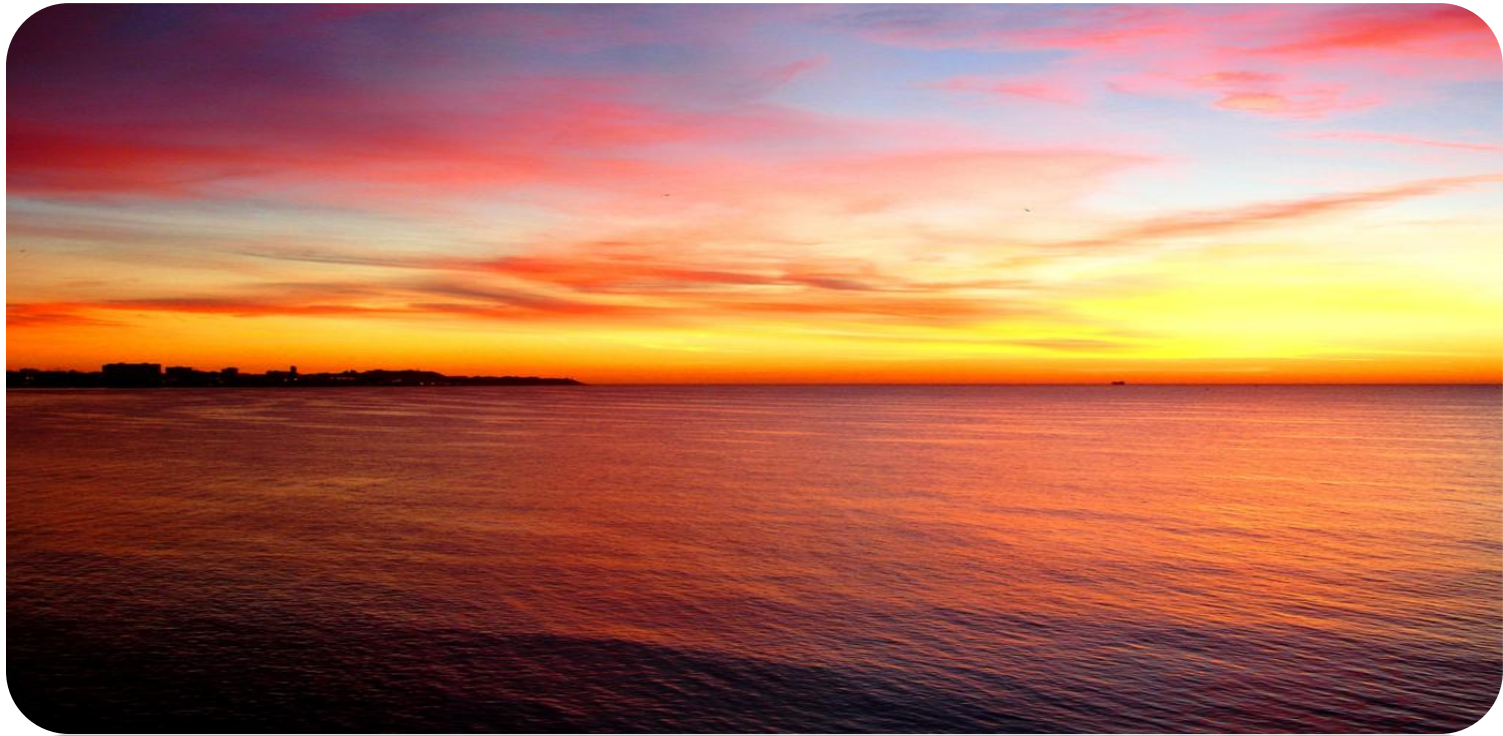


C

Tiempo de adelanto
diagnóstico

Para un buena PRUEBA DIAGNÓSTICA:

E y VPP elevados= SpPin



Para una buena PRUEBA DE CRIBADO:

S y VPN elevados= SnNout

Enfermedad presente

Enfermedad ausente

+	VP (enfermedad significativa)	VP (enfermedad trivial)	FP
-	FN (enfermedad significativa)	FN (enfermedad trivial)	VN

FN= falso negativo; FP: falso positivo

VN= verdadero negativo; VP= verdadero positivo

¿Y la PREVENCIÓN CUATERNARIA...?

✓ ... ¿QUÉ es?

✓ ... ¿POR QUÉ?

✓ ... ¿CÓMO?



Prevención cuaternaria y factores de riesgo



**El efecto
cascada**

XVI CONGRESO
LATINOAMERICANO
DE PEDIATRÍA
ALAPE 2012
Cartagena
COLOMBIA

14 al 18 de noviembre de 2012

El ejemplo de la DILATACIÓN PIÉLICA (DP)

Un 1% gestaciones presentan anomalías en la ecografía fetal

El 80 % de los RN con dtco pre o neonatal de anomalía genitourinaria son asintomáticos en el período neonatal

La DPes un hallazgo cada día más habitual en ecografía perinatal (2-5 % embarazos)

----> CONTROVERSIAS



¿ Qué fenómeno traduciría la DP ?

- 4 mm, 7 mm, 10 mm

¿ Por qué investigar la DP ?

Se considera un factor de riesgo:

- Descartar enfermedad renal obstructiva
- Descartar reflujo vesicoureteral
- Riesgo de ITU de repetición

¿ Qué DP consideramos de “riesgo”?

- Variaciones transitorias de la normalidad
- Signo de malformación nefrourológica

¿ Qué pruebas de imagen realizar en el seguimiento de la DP y cuándo?

- Ecografía renal
- CUMS
- DMSA
- Urografía

- **Estudio Hospital Sant Joan de Déu:**

21 niños con EP prenatal

Protocolo de seguimiento:

DP leve: < 33 sem= 4-14 mm

> 33 sem= 7-14 mm

ECOGRAFÍA

DP moderada-grave: \geq 15 mm

ECOGRAFÍA – CUMS – DMSA

Estudio Hospital La Paz:

255 niños con DP neonatal con un seguimiento mínimo de 1 año: 60 % prenatales, 12 % por ITU y 28% otra causa

Protocolo de seguimiento:

Ecografía: 1-2 sem, 1 mes, 3 mes, 6 mes, 12 mes

CUMS: 1er año, 2-3 años

DMSA si RVU

Para conseguir objetivo de detectar malformación nefrourológica significativa, según protocolo de HULP:

1275 ecografía (255 x 5)

510 CUMS (255 x 2)

48 DMSA (en los 48 casos de RVU)

Para conseguir objetivo de detectar malformación nefrourológica significativa, según protocolo de HSJD:

255 ecografías (en todos los casos con EP)

17 CUMS (en las DP > 15 mm)

17 DMSA (en las DP > 15 mm)

Reflexiones...



Evitar el **EFEECTO CASCADA** de intervenciones médicas excesivas e innecesarias ante la actual “cultura del riesgo”:
la simple asociación estadística entre un factor y una enfermedad (ej. DP y anomalías nefrourológicas) se convierte en casi una enfermedad, o en causa necesaria y suficiente de la misma

Prevención cuaternaria y pruebas cribado



**El fenómeno
de etiquetado**

XVI CONGRESO
LATINOAMERICANO
DE PEDIATRÍA
ALAPE 2012
Cartagena
COLOMBIA

14 al 18 de noviembre de 2012

El ejemplo del cribado universal HIPOACUSIA

Incidencia hipoacusia congénita moderada a profunda de 1:900 a 1:2500 RN

Incidencia es 10 a 20 veces > en RN con factores de riesgo

Entre el 50-75% de los RN con hipoacusia moderada a profunda tienen factores de riesgo



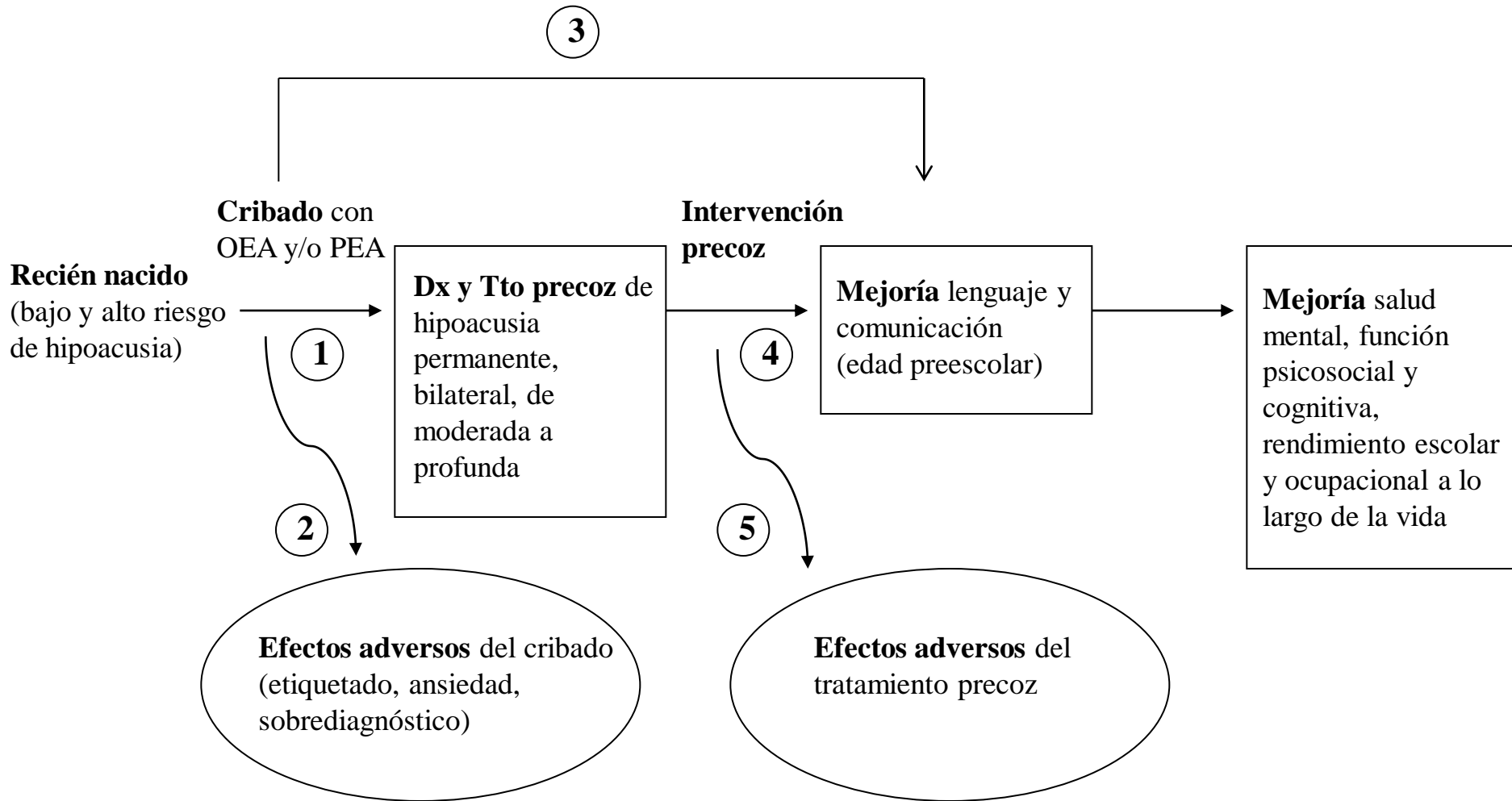
Polémica sobre la prueba de cribado (OEA/PEA)

- **Seguridad, Sencillez**
- **Reproductibilidad, Aceptabilidad**
- **Validez intrínseca: S y E**
- **Rendimiento: VPP y VPN**
- **Coste: directos e indirectos, ¿FP?**
- **Aplicabilidad**

Polémica sobre el programa de cribado

- **Eficacia: limitaciones metodológicas**
- **Disponibilidad, Accesibilidad**
- **Cumplimiento: esfuerzo en el seguimiento**
- **Valoración del cambio que implica realizar un tratamiento precoz frente a uno tardío:
pte en RN de bajo riesgo**

Esquema de evaluación de la USPSTF



1) ¿Puede el cribado universal diagnosticar de forma válida las hipoacusias neurosensoriales moderadas a profundas?

- **¿Cuál es la S y tasa de FN?:** S entre 85-94% y FN entre 6-15%
- **¿Es un RN con un cribado +, ¿cuál es la probabilidad de que presente hipoacusia?:** VPP entre 2.2-6,7% (1 entre 15 y 45 pacientes) y en RN de riesgo VPP de 20% (1 entre 5 pacientes)
- **Comparado con un cribado selectivo en RN de riesgo, ¿cuántos más casos se identifican con el cribado universal?:** NNS de 1440 para detectar un caso adicional (antes de los 10 meses) y 2401 para tratamiento precoz de un caso adicional (antes de los 10 meses)
- **¿Con cuánto tiempo de adelanto se diagnostican y tratan los niños?:** unos 6 a 9 meses

2) ¿Cuáles son los potenciales efectos adversos del cribado universal?

- **Sobrediagnóstico:** efecto cascada
- **Fenómeno de etiquetado:** ansiedad familiar
- **Interpretación incorrecta:** incluso la prueba oro (ORL y/o PEA) de confirmación de la hipoacusia es imperfecta, con 7 a 29% de errores diagnósticos (hipoacusias moderadas a profundas que luego resultaron normales)

3) ¿Produce el cribado una mejora en las habilidades de lenguaje y comunicación?

4) ¿Conlleva el tratamiento antes de los 6 meses una mejora en la capacidad de lenguaje y comunicación?

- Limitaciones metodológicas: no criterios claros de inclusión, tamaño muestral pequeño, no aleatorización y enmascaramiento de los grupos, no grupos equiparables (pero comorbilidad en los grupos de dtco y tto tardío), seguimiento incompleto, variables de confusión, etc... lo que ocasiona sesgos

-Diferencias de puntuación de 15 a 20 puntos en lenguaje expresivo y receptivo en edad preescolar (a 2-5 años)

¿Pero cuál es la mejoría en la función psicosocial y cognitiva, rendimiento escolar y ocupacional a lo largo de la vida?

5) ¿Cuáles son los efectos adversos potenciales del tratamiento precoz?

- **El valor de los FP:** en los RN de bajo riesgo hay entre 25 y 50 FP por cada RN con hipoacusia detectado
- No se ha estudiado de forma adecuada el valor de intervenciones innecesarias en niños con audición normal

Reflexiones...



Considerar en los cribados universales el **PUNTO CRÍTICO DE IRREVERSIBILIDAD**, el **TIEMPO DE ADELANTO DIAGNÓSTICO** y el valor de los **FALSOS POSITIVOS** y el **FENÓMENO DE ETIQUETADO**

Porque no siempre más es mejor. Y hay que evitar la “arrogancia” de la medicina preventiva

Prevención cuaternaria y tratamiento



**La evidence-biased
medicine**

XVI CONGRESO
LATINOAMERICANO
DE PEDIATRÍA
ALAPE 2012
Cartagena
COLOMBIA

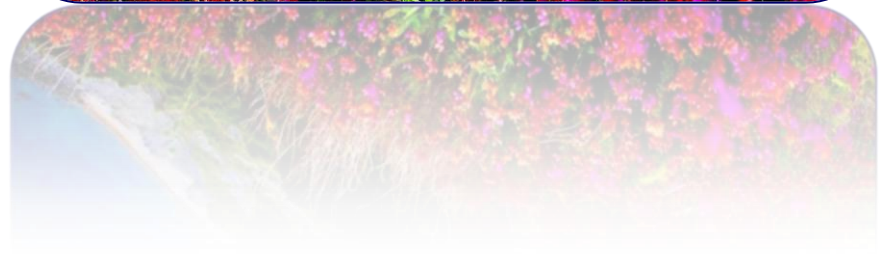
14 al 18 de noviembre de 2012

El ejemplo de la prevención con PALIVIZUMAB

En la prevención de la infección por VRS lo más importante son las medidas higiénicas

La vacuna frente al VRS es difícil de conseguir

La inmunización pasiva con Ac monoclonales es lo más actual



Polémica sobre la eficacia

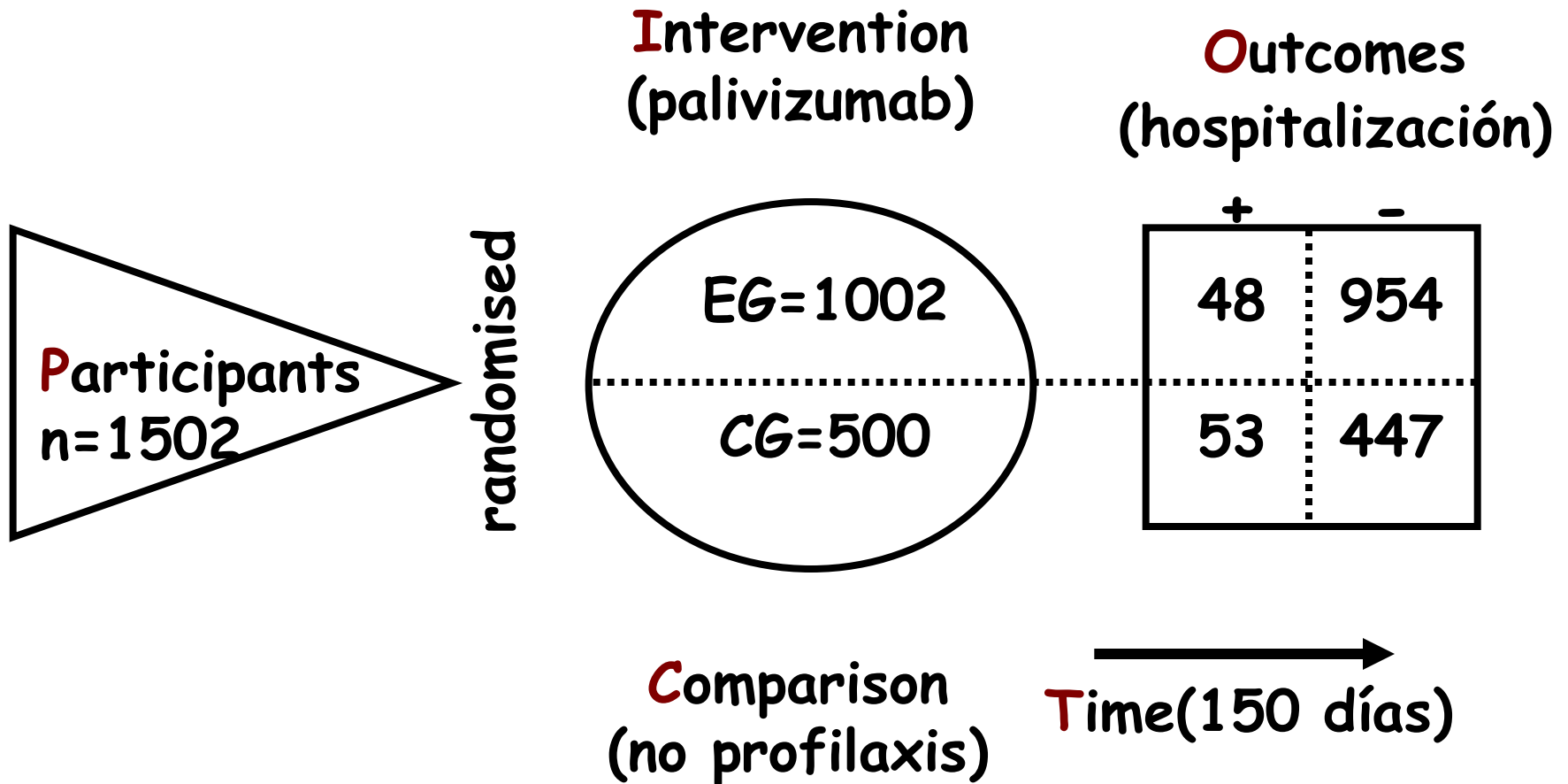
- **Sólo 2 ensayos clínicos: RNPret y CC**
- **Financiados por la industria farmacéutica**
- **RRR 55% y 45% en variable principal (hospitalización)**
- **No efecto sobre variables secundarias de gravedad**
- **Lo importante es la RRA y NNT**

Polémica sobre la eficiencia

- **Más de 40 estudios de evaluación económica**
- **Paradigmático sesgo del financiador**
- **Interesa el Ratio Coste Efectividad Incremental (ICER)
y Años de Vida Ajustados por Calidad (AVAC)**

GATE: Ensayo clínico prematuros

”Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants”. Pediatrics 1998; 102:531-7



Objetivo 1º (disminuir hospitalización)

Palivizumab= 48/1002 (4.8%)

Placebo= 53/500 (10.6%)

RRR= 55%
(IC95% 38-72;p<0.001)

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

NNT= 1/RRA x 100= 17
(IC95% 11-36)

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

en < 32 sem= 47 %

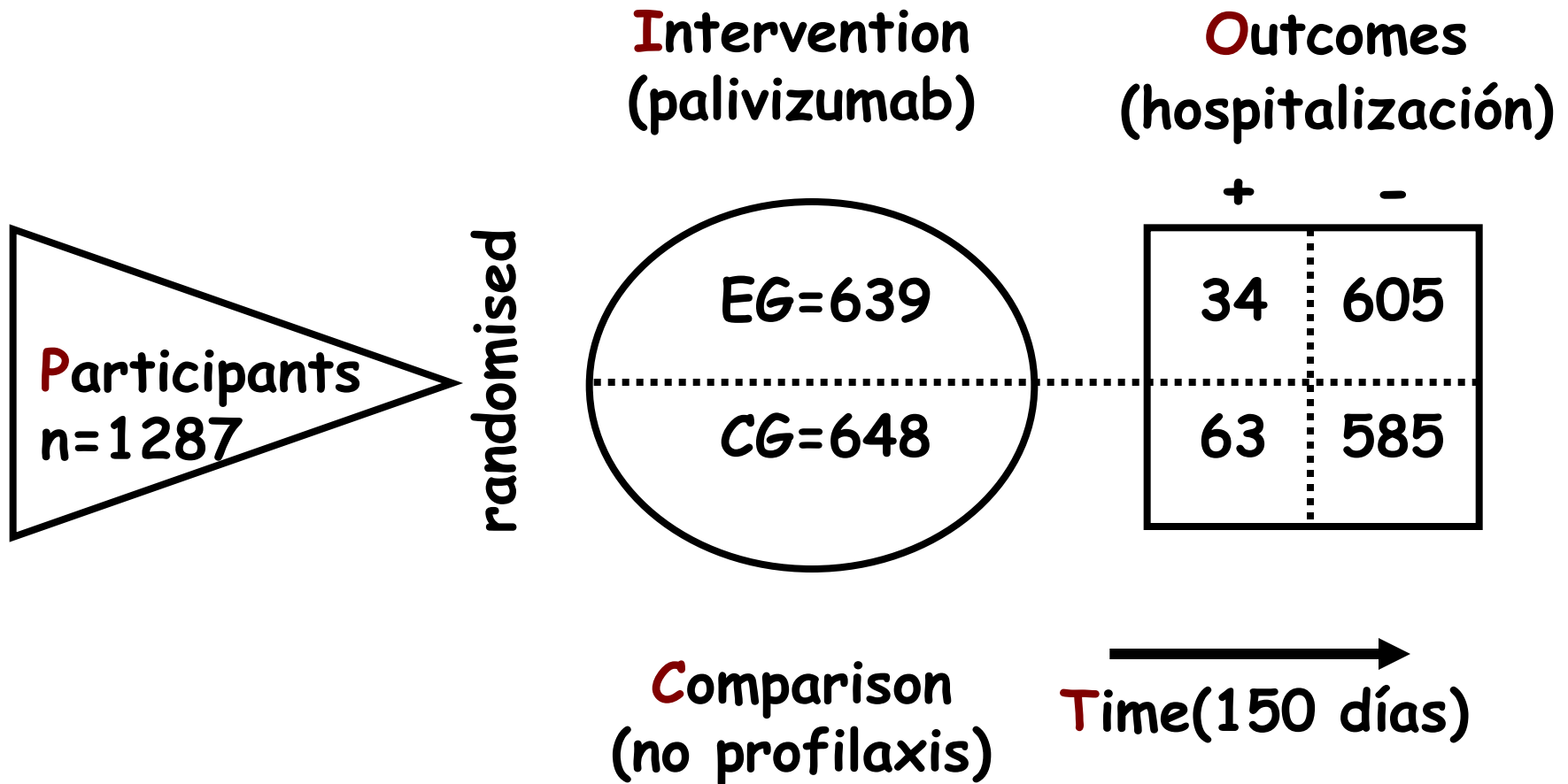
en ≥ 32 sem= 80 %

Objetivo 2º (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	7,6	5,9
Nº días oxigenoterapia	30.3	50.6	6,3	4,8
Nº días gravedad pulmonar	29.6	47.4	6,2	4,5
Ingresos UCI	13(1.3%)	15(3.0%)	13(27%)	15(28%)
Nº días UCI	13,3	12,7	10,5*	4,2*
Necesidad V.mecánica	7(0.7%)	1(0.2%)	7(54%)*	1(7%)*
Nº días V.Mecánica	8,4	1,7	12,0#	8,5#
Mortalidad	4(0.4%)	5(1%)	2(4,1%)	0(0%)

GATE: Ensayo clínico cardiopatías congénitas

"Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart diseases". J Pediatr 2003; 143: 532-40



Objetivo 1º (disminuir hospitalización)

Palivizumab= 34/639 (5.3%)

Placebo= 63/648 (9.7%)

**RRR=45%
(IC95% 23-67;p=0.003)**

**RRA= 9.7-5.3= 4.4%
(IC95% 1.5-7.3)**

**NNT= 1/RRA x 100= 23
(IC95% 14-67)**

RRR en subgrupos: Cardiopatías cianóticas= 29.6%

Cardiopatías acianóticas= 58.2%

Objetivo 2º (criterios de gravedad)

	<u>Estadística por 100 niños</u>		<u>Estadística por ingreso</u>	
	Palivizumab (639)	Placebo (648)	Palivizumab (34)	Placebo (63)
Nº días hospitalización	57.4	129.0	10,7	13,2
Nº días oxigenoterapia	27.9	101.5	5,2	10,4
Ingresos UCI	13(2%)	24(3.7%)	13(38.2%)	24(38%)
Nº días UCI	15,9	71,2	7,7*	19,2*
Necesidad V.mecánica	8(1.3%)	14(2.2%)	8(61.5%)*	14(58.3%)*
Nº días V.Mecánica	6,5	54,7	1,2#	5,6#
Mortalidad	21(3.3%)	27(4,2%)	¿?	¿?

Primer estudio de evaluación económica

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

<u>Variable</u>	<u>Estimación</u>
Eficacia de palivizumab	0.55
Probabilidad de muerte en hospitalizados VRS	0.012
Probabilidad de hospitalización por VRS (sin profilaxis):	

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

Último estudio de evaluación económica

ONLINE FIRST

Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications

Christian Hampp, PhD; Teresa L. Kauf, PhD; Arwa S. Saidi, MBBCh; Almut G. Winterstein, PhD

El palivizumab no es coste efectivo en ninguna indicación, incluso en los pacientes de alto riesgo

Objectives: To evaluate the cost-effectiveness of immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) infections with palivizumab based on actual cost and observed incidence rates in various pediatric risk groups.

Design: Decision tree analysis comparing children with various combinations of the following indications: chronic lung disease, congenital heart disease, or prematurity (≤ 32 weeks gestation), and children with none of these indications. One-way sensitivity analyses

Results: The mean cost of palivizumab per dose ranged from \$1661 for infants younger than 6 months of age to \$2584 for children in their second year of life. Among pre-term infants younger than 6 months of age without other indications, immunoprophylaxis with palivizumab cost \$302 103 (95% confidence interval, \$141 850-\$914 798) to prevent 1 RSV-related hospitalization. Given a mean cost of \$8910 for 1 **Palabra de FDA** this subgroup, palivizumab per dose cost of \$47. Incremental cost-effectiveness ratios for the other subgroups ranged from \$361 727 to more than \$1.3 million per RSV-related hospitalization avoided in children up

Reflexiones...



La **EVIDENCE-BIASED MEDICINE** limita los resultados de la Evidence-Based Medicine.

La “evidencia” es mucho más evidente cuando favorece a los intereses comerciales que a los intereses de los pacientes

... Y algún **CONSEJO**



... con más
“afectividad” que
“eficiencia”

XVI CONGRESO
LATINOAMERICANO
DE PEDIATRÍA
ALAPE 2012
Cartagena
COLOMBIA

14 al 18 de noviembre de 2012

***Debemos ofrecer la máxima **calidad** con la mínima **cantidad** de intervenciones
y en el lugar **más cercano al paciente*****



***Más allá de la prevención **primaria, secundaria**
y terciaria, hay que tener en cuenta
la prevención **cuaternaria*****





CONTACTO:

Dr. Javier González de Dios
Department of Pediatrics. Alicante University General Hospital
Miguel Hernández University. Alicante (Spain)

Correo-e: javier.gonzalezdedios@gmail.es

Web: <http://www.evidenciasenpediatria.es/>

Blog: <http://www.pediatriabasadaenpruebas.com/>

Slideshare: <http://www.slideshare.net/jgdedios>

Facebook: <http://www.facebook.com/profile.php?id=1684983984>

Google +: <https://plus.google.com/u/0/>

Twitter: <http://twitter.com/jgdd>

LinkedIn: <http://es.linkedin.com/in/javiergonzalezdedios>

Youtube: <https://www.youtube.com/user/JavierGlezdeDios>



Agradecimiento a los amigos del Grupo de Trabajo de Pediatría Basada en la Evidencia y a los compañeros de la Asociación Latinoamericana de Pediatría (ALAPE)