



Jueves 19 de octubre de 2006

Mesa redonda:

“Revisión de los artículos pediátricos de mayor impacto y de conocimiento imprescindible para el pediatra de Atención Primaria”

Moderador:

Juan Ruiz-Canela Cáceres

Pediatra, CS de Torreblanca-Distrito, Sevilla.

■ **Artículos sobre intervenciones terapéuticas**

Paz González Rodríguez

Pediatra, CS Manzanares el Real. Área 5. IMSALUD. Madrid.

Javier González de Dios

Pediatra, Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

■ **Estudios sobre prevención. Vacunación frente a rotavirus**

Pedro Martín Muñoz

Pediatra, CS La Plata, Distrito AP. Sevilla.

■ **Estudios sobre pruebas diagnósticas**

Carlos Ochoa Sangrador

Servicio de Pediatría y Unidad de Apoyo a la Investigación. Hospital Virgen de la Concha. Zamora.

Textos disponibles en

www.aepap.org

¿Cómo citar este artículo?

González Rodríguez P, González de Dios J. Artículos sobre intervenciones terapéuticas. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2006. Madrid: Exlibris Ediciones; 2006. p. 15-29.



Artículos sobre intervenciones terapéuticas

Paz González Rodríguez

Pediatra, CS Manzanares el Real. Área 5. IMSALUD. Madrid.

paz.gonzalez@ctv.es

Javier González de Dios

Pediatra, Departamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan.

Universidad Miguel Hernández. Alicante.

gonzalez_jav@gva.es

EL ENSAYO CLÍNICO: PATRÓN ORO EN EL DISEÑO DE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS

El ensayo clínico (EC) es un estudio experimental y prospectivo en el cual el investigador provoca y controla las variables, y los pacientes son asignados de forma aleatoria a los distintos tratamientos que se comparan. Constituye el diseño de investigación clínica más importante en intervenciones terapéuticas.

Los EC aleatorizados y controlados permiten evaluar los beneficios de los tratamientos o programas de intervención, ponderando sus riesgos y efectos indeseables. Con ellos podemos controlar los sesgos existentes en otros tipos de estudio y obtener información sólida sobre la relación causal entre una exposición (intervención) y un efecto (inferencia causal). Los EC tienen importantes ventajas: son los estudios que aportan mayor control sobre los distintos factores implicados en el diseño, por lo que son repetibles y comparables; a menudo ofrecen el único diseño posible para contestar a determinadas preguntas de investigación; además, proporcionan la mejor evidencia sobre inferencia causal y generalización de los resultados. Como contrapunto presentan diversos inconvenientes: son estudios costosos en tiempo y dinero, pueden verse limitados por problemas éticos o de factibilidad y en ocasiones la aplicación de sus resultados se ve cuestionada porque la muestra de estudio no representa a la población donde quieren aplicarse^{1,2,3}.

En la figura 1 se indican los pasos fundamentales en su planteamiento.

1. Definir una pregunta clínica estructurada: plantear una hipótesis de estudio, que debe ser buena, relevante y ética; se debe realizar una prue-

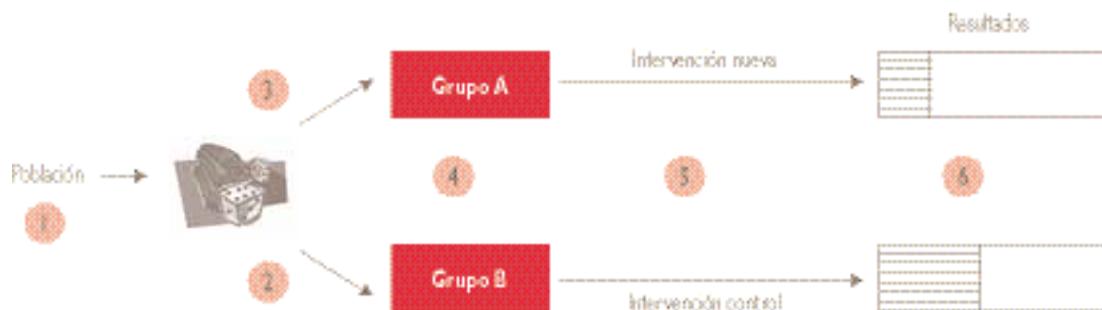
ba de hipótesis a priori en la que se planteen una hipótesis nula y una hipótesis alternativa. En general, el EC debe estar encaminado a contestar una sola pregunta (variable principal de valoración –end point–), y que tenga relevancia desde el punto de vista clínico, y en el que se incluyan los tres componentes principales de una pregunta clínica estructurada, bajo el acrónimo PIO (pacientes-intervención-outcomes o variables resultado). Los estudios que pretenden dar respuesta a varias preguntas suelen ser excesivamente complicados y responden habitualmente de forma parcial a todas ellas.

2. Comparabilidad de los grupos de tratamiento: la aleatorización se define como el procedimiento sistemático y reproducible por el que los sujetos participantes en un EC son distribuidos al azar en los distintos grupos de tratamiento, por lo que evita el sesgo de selección y así, la única causa que pudiera justificar las diferencias encontradas, si existe, sería el tratamiento recibido. Las características que debe cumplir un buen método de aleatorización son: la asignación a los grupos de tratamiento debe ser desconocida e imprevisible; el

proceso de asignación debe ser reproducible y estar documentado; debe basarse en propiedades matemáticas conocidas; no debe permitir que se prevenga la consecuencia de los tratamientos; los fallos en la asignación de tratamientos pueden ser detectados. Lo ideal es disponer de una **secuencia oculta de aleatorización** con una comunicación indirecta o a distancia entre el investigador y la secuencia de aleatorización

3. Medición objetiva de los resultados: así como la aleatorización es imprescindible en un EC controlado, el enmascaramiento puede ser obligado (principalmente en caso de valoraciones subjetivas), sólo deseable o, incluso, inaceptable desde el punto de vista ético (si sometemos al paciente a algún tipo de riesgo). El enmascaramiento o carácter ciego de un EC es toda una serie de precauciones o medidas que se toman con el fin de que, a lo largo del estudio, bien el paciente, el médico o ambos desconozcan la asignación de los tratamientos. El objetivo perseguido al enmascarar los tratamientos utilizados es evitar los sesgos de valoración por parte de todos los implicados en el EC, pero principalmente en el paciente (efec-

Figura 1. Esquema del ensayo clínico controlado aleatorizado



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

to placebo, efecto nocivo, sesgo de retirada) y el investigador (sesgo de evaluación, sesgo de retirada). Los tipos de enmascaramiento son: simple ciego (el sujeto desconoce el grupo de tratamiento al que pertenece, aunque es a veces el investigador quien desconoce la asignación aleatoria de tratamientos), doble ciego (sujeto e investigador desconocen el tratamiento administrado), triple ciego (también el monitor del EC), cuádruple ciego (también el análisis estadístico se realiza sin revelar los códigos de los tratamientos); pero se debe tener en cuenta que tratar de conseguir un enmascaramiento perfecto nunca debe suponer un aumento de riesgo para los sujetos.

4. Seguimiento completo: lo que implica considerar las pérdidas (pre- y postaleatorización). Las pérdidas prealeatorización, es decir, la de los sujetos elegibles producidas antes de su inclusión en el EC (por la negativa de los pacientes a entrar en el estudio o por ser considerados no elegibles de acuerdo con los criterios de inclusión/exclusión), condicionan fundamentalmente la capacidad de generalización de los resultados. Como norma se considera que si un estudio incluye entre el 80 y el 90% de los sujetos elegibles, es representativo de la población estudiada. Las pérdidas postaleatorización (abandonos *-drop out-* y retiradas *-withdrawal-* de paciente durante el estudio) tienen un significado diferente. En principio las retiradas o abandonos no deben suponer más del 20% de los sujetos puesto que podrían alterar la certeza de los resultados, y en todo caso deben estar previstos cuando se calcula el número de pacientes necesarios para demostrar la hipótesis de trabajo. Lo correcto es reemplazarlos elaborando una lista de aleatorización que contemple estas posibles pérdidas. En cualquier caso es aconsejable realizar el seguimiento de todos los sujetos hasta finalizar el EC.

5. Analizar los datos: debe tenerse en cuenta que hay tres áreas del EC en donde se deberá contar con la asesoría de un bioestadístico: en la elección del método de aleatorización, la predeterminación del tamaño de la muestra y el análisis estadístico de los datos. El no tener, desde el principio, unas ideas claramente definidas de cómo abordar correctamente estas tres áreas puede convertir los resultados y conclusiones derivadas de él en errores sobre la interpretación del efecto terapéutico.

En el correcto análisis estadístico debemos tener en cuenta el tamaño muestral, la significación estadística (cuanto mayor sea la p , más fuerte será la evidencia en favor de la hipótesis nula) y la precisión (cuanto menor sea el intervalo de confianza, mayor es la precisión estadística). Es preciso indicar cuáles son las pruebas estadísticas utilizadas para el análisis de los resultados, si éstos son los previstos inicialmente, y si se han obtenido los valores que permitan concluir diferencias estadísticamente significativas para una o dos colas o mediante intervalo de confianza. Especial mención merece el concepto de **análisis por intención de tratar** (*intention to treat*): incluye a todos los sujetos que han sido aleatorizados a los grupos de tratamiento, independientemente de que hayan recibido o no alguna dosis del tratamiento asignado o se haya producido algún error en la administración; es por intención de tratamiento, no por tratamiento administrado.

El análisis por intención de tratar tiene dos ventajas fundamentales: 1) es la única estrategia que conserva las ventajas que se adquieren mediante la asignación aleatoria de los participantes; y 2) se aproxima a la realidad de la práctica clínica diaria: en un EC controlado las condiciones de administración de un tratamiento son demasiado rigurosas y los controles de seguimiento muy estrictos, lo que resulta algo artificial en la práctica diaria, donde muchos pacientes no cumplen de manera íntegra el tratamiento o lo rechazan. El análisis por tratamiento, al excluir a los pacientes perdidos, no preserva las ventajas de la aleatorización e implica una disminución de la potencia del estudio. Una manera de intentar resolver las pérdidas en un EC es la estrategia de análisis del peor de los casos: consiste en suponer que todos los pacientes perdidos del grupo donde la mayor parte de los miembros han registrado un resultado favorable han presentado un resultado desfavorable, y todos los pacientes del grupo donde la mayor parte de sus miembros han obtenido un resultado desfavorable evolucionan de forma favorable. Tras hacer esta suposición se vuelven a calcular los resultados del estudio; si tras realizar dicho supuesto los resultados no varían, podemos concluir que las pérdidas no han sido lo suficientemente numerosas como para introducir un sesgo que invalide los resultados de la investigación (si las pérdidas son

superiores al 20%, es difícil que los resultados superen la estrategia de análisis del peor de los casos).

El describir de forma deficiente el diseño estadístico del EC es uno de los errores más habituales. No se suele especificar por qué se ha elegido un número determinado de sujetos, ni las razones para elegir un tipo de diseño (en paralelo o cruzado) o aleatorización (en bloques o estratificación) o las diferencias estadísticas que se consideran relevantes desde el punto de vista clínico.

Para calcular a priori el número de sujetos que se necesitan para demostrar con una probabilidad determinada que existen o no diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento se debe considerar una serie de factores: la probabilidad de un resultado positivo o error alfa (arbitrariamente inferior al 5%), la probabilidad de un resultado negativo o error beta (generalmente inferior al 20%), la diferencia clínicamente significativa que se espera encontrar y las posibles pérdidas después de la aleatorización a lo largo del estudio. No hay que olvidar que con una muestra pequeña resulta difícil detectar diferencias reales, mientras que con una muestra suficien-

temente grande se puede detectar casi cualquier diferencia por pequeña que sea.

Durante los últimos años se insiste en que resulta preferible expresar los resultados en forma de intervalos de confianza que como valor de *p*, ya que dichos intervalos permiten obtener una idea más real de la magnitud de las diferencias observadas. En la tabla I se pone un ejemplo hipotético respecto al cálculo de las medidas del efecto de una intervención terapéutica.

Hay que tener en cuenta que en ocasiones se deben realizar análisis intermedios de los datos, que por motivos éticos pueden evitar la prolongación innecesaria del EC; por tanto, se debe establecer una regla de interrupción, consistente en fijar la variable que se va a analizar, así como el número y momento de realización de análisis estadísticos intermedios que se llevarán a cabo a lo largo del estudio. Los análisis intermedios deben ser ciegos para el investigador, con el propósito de evitar futuros sesgos en el caso de que el EC prosiga; el investigador sólo debe conocer el resultado del análisis si se decide interrumpir el estudio.

Tabla I. Medidas del efecto de una intervención terapéutica (Resultados de un EC aleatorizado hipotético que compara un tratamiento con placebo para prevenir el desarrollo de una enfermedad)

	Sí enfermedad	No enfermedad	
Tratamiento	25 a	225 b	250 a + b
Placebo	50 c	200 d	250 c + d
	75 a + c	425 b + d	a + b + c + d 500

Riesgo (incidencia) en el grupo tratamiento: $I_t = a / (a + b) = 25 / 250 = 0,10$ (10 %)

Riesgo (incidencia) en el grupo placebo: $I_o = c / (c + d) = 50 / 250 = 0,20$ (20 %)

Riesgo relativo: $RR = I_t / I_o = 0,10 / 0,20 = 0,50$

Odds ratio: $OR = (a \times d) / (b \times c) = 0,44$

Reducción del riesgo relativo⁽¹⁾: $RRR = (I_o - I_t) / I_o = (0,20 - 0,10) / 0,20 = 0,50$ (50%)

Reducción del riesgo absoluto⁽²⁾: $RRA = I_o - I_t = 0,20 - 0,10 = 0,10$ (10%)

Número necesario de pacientes a tratar: $NNT = 1 / RRA = 1 / 0,10 = 10$

⁽¹⁾ Cuando se comparan incidencias de un suceso deseable se denomina aumento del beneficio relativo: $ABR = (I_t - I_o) / I_o$

⁽²⁾ Cuando se comparan incidencias de un suceso deseable se denomina aumento del beneficio absoluto: $ABA = I_t - I_o$

6. Recogida de acontecimientos adversos: aunque no condiciona la credibilidad de los resultados y/o generalización de éstos, es importante puesto que su conocimiento permite valorar la relación riesgo/beneficio del fármaco en estudio y su posición frente a otras alternativas disponibles. Debería indicarse también el método utilizado para su detección (notificación espontánea o pregunta orientada) y el algoritmo seguido para establecer la relación de causalidad.

7. Aspectos éticos: las normas de buena práctica clínica (*good clinical practice*) consideran estos aspectos éticos basándose en cuatro principios básicos ya enunciados en el informe Belmont en 1978, principalmente los de no maleficencia y autonomía.

8. Extraer conclusiones: interpretación correcta de los resultados, en la que lo importante es valorar la relevancia clínica de las diferencias estadísticamente significativas.

EL INTERÉS DE LA “PROPUESTA CONSORT” PARA LA EVALUACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS

Debido al creciente número de EC que se publican, puede ser de una gran utilidad contar con métodos que ayuden a evaluar de forma rápida y sistemática su calidad: son las lista-guía, cuestionarios o *check-lists*. Además de su objetivo fundamental, que es valorar si los métodos utilizados y los resultados obtenidos en el EC son adecuados para producir información útil, las listas-guía cumplen también una importante labor informativa, tanto en la evaluación crítica de EC publicados como en la evaluación de protocolos de EC³.

Son varias las listas-guía o directrices publicadas hasta la fecha a tal efecto, pero entre todas las iniciativas cabe destacar la conocida como CONSORT (*Consolidated Standard of Reporting Trials*). El informe estructurado CONSORT fue inicialmente adoptado por la revista JAMA en 1996⁴ y posteriormente por muchas revistas de prestigio (*British Medical Journal*, *The Lancet*, *Canadian Medical Association Journal*, etc.), en la que se establece

una lista de 21 aspectos esenciales para la evaluación de los EC, relacionados tanto con los aspectos metodológicos como de los resultados y su discusión e identifica los puntos clave de la información necesarios para evaluar tanto la validez interna como externa de un informe^{5,6} (tabla II).

EVALUACIÓN DE UNA INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Siguiendo las recomendaciones del Evidence Based Medicine Working Group^{7,8} analizaremos los tres pasos que hay que seguir para analizar la validez la importancia y la aplicabilidad (tabla III) de los artículos sobre intervenciones terapéuticas, planteando diversas cuestiones^{9,10,11}.

- ¿Son válidos los resultados?
- ¿Cuáles son los resultados?
- ¿Son aplicables en tu medio?

I. ¿Son válidos los resultados del estudio?

Se debe responder a la siguiente cuestión: ¿corresponden los resultados del estudio a una estimación no sesgada del efecto del tratamiento, o se han visto influidos de forma sistemática para conducir a una conclusión falsa? Y para ello cabe contestar a una serie de preguntas, clasificadas en **criterios primarios** (son preguntas de eliminación: si no se cumplen estos criterios primarios quizá no valga la pena continuar con la lectura) y **secundarios** (son preguntas más detalladas que cabe realizar si se continúa con la lectura del artículo tras cumplir con los criterios primarios), y en el que se aceptan tres posibilidades de respuesta a cada pregunta: sí, no, no se puede saber:

a. Criterios primarios: la pregunta debe estar claramente definida y centrada en el problema de interés. Es imprescindible la aleatorización en la asignación de los tratamientos a los pacientes (de forma ideal, con una secuencia oculta de aleatorización). Realización de un

Tabla II. Propuesta CONSORT para la evaluación de ensayos clínicos

Apartado	Descripción
Título	Identificar el estudio como EC aleatorizado
Resumen	Exponer como un resumen estructurado
Introducción	Especificar las hipótesis y los objetivos, así como los análisis de subgrupos
Métodos: Protocolo	<p>Describir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • La población de estudio, así como criterios de inclusión y exclusión • Las intervenciones previstas y su calendario de ejecución • Las variables de resultado principal y secundarias, el valor de la mínima diferencia que se considera clínicamente relevante e indicar cómo se calculó el tamaño de la muestra • Justificación del análisis estadístico propuesto, detallando los principales análisis comparativos y si éstos se efectuaron sobre las bases de intención de tratar • Criterios establecidos a priori para la interrupción del estudio
Asignación	<p>Describir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Procedimiento utilizado para la asignación aleatoria • Métodos para encubrir la asignación y fases de su ejecución • Método para garantizar la separación entre el generador y el ejecutor de la asignación
Enmascaramiento	<p>Describir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • El mecanismo (ej.: cápsulas, tabletas) y la similitud de las características del tratamiento (ej.: aspecto, sabor) • Control de las asignaciones resultantes (ubicación de los códigos durante el EC y condiciones para su violación) • Evidencia de que el enmascaramiento entre los participantes, los investigadores, los evaluadores y los responsables del análisis de los datos fue efectivo
Resultados: Flujo	<ul style="list-style-type: none"> • Incluir un diagrama que resuma el flujo de pacientes de los participantes a lo largo del estudio, su número y el cronograma de la asignación aleatoria y de las intervenciones y medidas efectuadas en cada grupo de estudio
Análisis	<ul style="list-style-type: none"> • Especificar la medida estimada del efecto de la intervención para cada variable, incluyendo su estimación puntual y una medida de precisión (intervalo de confianza) • Presentar los resultados en números absolutos, siempre que sea posible (ej.: 5/50 en lugar de 10%) • Presentar el resumen de los datos así como los estadísticos con el suficiente detalle para permitir análisis alternativos y/o su reproducción • Describir la distribución de las variables de pronóstico en cada uno de los grupos de estudio y especificar si se ha efectuado algún tipo de ajuste • Describir cualquier desviación del protocolo de estudio y su justificación
Comentarios	<ul style="list-style-type: none"> • Interpretación de los hallazgos del estudio, teniendo en cuenta las posibles fuentes de sesgo y de imprecisión (validez interna), y discusión de la validez externa, incluyendo medidas cuantitativas apropiadas cuando sea posible • Interpretación general de los datos a la luz de la evidencia científica disponible

seguimiento completo de los pacientes (considerando las pérdidas pre- y postaleatorización, en las que el lector tendrá que juzgar en cada caso si las pérdidas serán cualitativa o cuantitativamente importantes como para invalidar los resultados) y el análisis por intención de tratar

(que incluye a todos los sujetos que han sido aleatorizados a los grupos de tratamiento, independientemente de que hayan recibido o no alguna dosis de tratamiento asignado o se haya producido algún error en la administración; es por intención de tratamiento, no por tratamien-

Tabla III. Criterios para la valoración de un artículo sobre tratamiento**Criterios primarios**

- ¿Fue aleatoria la asignación de los pacientes al tratamiento?
- ¿Se ha tenido en cuenta en las conclusiones a todos los pacientes incluidos, en cuanto a su número y características?
- ¿Se ha realizado un control evolutivo completo?
- ¿Se ha analizado a los pacientes en los grupos a los que fueron asignados aleatoriamente?

Criterios secundarios

- ¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado, en cuanto a los pacientes, los clínicos y el personal del estudio?
- ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo?
- Aparte de la intervención experimental, ¿se ha tratado a los grupos de la misma forma?
- ¿Cuáles han sido los resultados del estudio?
- ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?
- ¿Cuál ha sido la precisión de la estimación del efecto del tratamiento?
- ¿Me resultarán útiles los resultados para la asistencia a los pacientes?
- ¿Pueden aplicarse los resultados a la asistencia de mi paciente?
- ¿Se han considerado todas las variables de evaluación del resultado clínicamente importantes?
- ¿Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles efectos nocivos y costes de éste?

to administrado; su importancia reside en que nos da una idea de lo que sucederá en la práctica clínica habitual por comparación con lo que ocurre en las condiciones de un EC, que es lo que determina el análisis por tratamiento o por casos válidos o por protocolo).

b. Criterios secundarios incluyen el enmascaramiento (diseño ciego respecto al tratamiento aplicado, en cuanto a los pacientes, los clínicos y el personal del estudio), la similitud de los grupos al inicio del EC (generalmente se aporta esta información en la tabla I de un EC al presentar las características pronósticas iniciales o basales de los grupos de tratamiento y de control; la aleatorización no siempre produce grupos bien equilibrados en cuanto a los factores pronósticos conocidos, y si la magnitud de estas diferencias es grande puede comprometer la validez del estudio) así como la similitud de cointervenciones (pues las intervenciones distintas del tratamiento en estudio, cuando se aplican de manera distinta a los grupos de tratamiento y de control, pueden constituir un problema, y más cuando no se utiliza un diseño a doble ciego o cuando se autoriza el uso de tratamientos muy eficaces, que no son los investigados).

La valoración secuencial de estos criterios (previamente estudiados en el primer apartado de este artículo) nos permitirá juzgar si el estudio es válido y, por lo tanto, si merece la pena seguir adelante examinando la importancia de los resultados y su aplicabilidad.

2. ¿Cuáles son los resultados del estudio?

Si los resultados son válidos, el siguiente paso es realizar un análisis detallado de los resultados: aquí se consideran la magnitud y la precisión del efecto del tratamiento¹².

La fuerza de la asociación es la principal medida que indica la validez de una evidencia y existen dos conceptos según el tipo de estudio: el riesgo relativo (RR), que es la medida epidemiológica que se utiliza principalmente en el EC y el estudio de cohortes, y la *odds ratio* (OR), que se utiliza principalmente en el estudio de casos y controles y en el metaanálisis.

El RR es el cociente entre el riesgo de sufrir un determinado evento en el grupo expuesto a un determinado tratamiento o factor de riesgo y el riesgo de sufrir el mismo evento en el grupo control (no expuesto al tratamiento o factor de riesgo).

El OR es el cociente entre la *odds* (razón entre la probabilidad de que un evento suceda y la probabilidad de que no suceda) de exposición observado en el grupo tratado (o expuesto) y la *odds* de exposición en el grupo de controles (o no expuesto).

¿Cómo interpretar el RR y OR?: si = 1, indica que no existe asociación; si ≥ 1 , indica que existen una asociación positiva y deben ir acompañadas de su intervalo de confianza; aunque todo RR u OR cuyo intervalo de confianza no comprenda el 1 se considera estadísticamente significativo, su importancia clínica depende del tipo de estudio de donde proceda. Debido a los sesgos en los estudios de casos y controles es deseable que la OR alcance un valor ≥ 4 para deducir su relevancia en la práctica clínica; puesto que los estudios de cohortes son menos propensos a los sesgos puede ser convincente para el clínico con $RR \geq 3$; debido a que los EC aleatorizados están relativamente exentos de sesgos, cualquier RR cuyo intervalo de confianza excluya 1 es convincente.

La reducción del riesgo relativo (RRR) es la diferencia entre el porcentaje de eventos en el grupo control y el porcentaje de eventos en el grupo experimental, dividido por el porcentaje de eventos en el grupo control. Tiene una limitación: no es capaz de diferenciar entre los grandes efectos absolutos de un tratamiento de los efectos más pequeños; para solventar este problema está la reducción del riesgo absoluto (RRA) que es la diferencia entre el porcentaje de eventos en el grupo control y el porcentaje de eventos en el grupo experimental. La RRA sí que tiene en cuenta la susceptibilidad basal de los pacientes y da más información detallada que la RRR.

Una vez que el clínico está convencido tanto de la validez como de la asociación, necesita convertir estos datos en alguna medida de impacto, siendo la medida principal el número necesario de pacientes que hay que tratar (NNT), que se obtiene como el inverso de la RRA. El NNT mide el "esfuerzo" terapéutico que debe realizarse para prevenir un suceso indeseable adicional. Pero el NNT obtenido ¿es grande o pequeño?: como en muchas otras cuestiones en medicina la expuesta está relacionada con el significado clínico (depende del precio, facilidad de

cumplimiento e inocuidad del tratamiento) y no con el significado estadístico, y deberán emplearse intervalos de confianza en torno al NNT. Es una medida muy útil del esfuerzo clínico que deberemos hacer para ayudar a evitar un resultado adverso. Por ello se deben mostrar (o calcular) los NNT en los resultados de los artículos sobre tratamiento siempre que sea posible.

Otra característica útil del NNT es la facilidad con la que los lectores pueden convertir a NNT los datos dentro de la práctica habitual. Lo que hay que hacer es estimar el riesgo basal del propio paciente en relación con el paciente control promedio de EC estudiado, y expresar esta estimación como una fracción decimal que llamaremos F: si el lector juzga que su paciente es dos veces más susceptible que el paciente control promedio de la publicación, entonces $F = 2$, y si su paciente le parece la mitad de susceptible, entonces $F = 0,5$, y si le parece tan susceptible como los pacientes de la publicación, entonces $F = 1$. Si el tratamiento produce una RRR constante en todo el espectro de susceptibilidades, el NNT de su paciente se calcula dividiendo el NNT entre F.

Las expresiones RRR, RRA y NNT valoran la magnitud de una intervención para producir un efecto beneficioso. Las expresiones que valoran la magnitud de una intervención para producir un efecto indeseable son el incremento del riesgo relativo (IRR), el incremento del riesgo absoluto (IRA) y el número necesario de pacientes a dañar (NND).

El intervalo de confianza (IC) nos ofrece una medida de precisión con la que se ha estimado el parámetro poblacional a partir de la simple estimación puntual obtenida a partir de una muestra de pacientes. Los dos valores que definen el IC se llaman límites de confianza, y se suele utilizar arbitrariamente el valor del 95%; un IC es más preciso cuanto más estrecho es. Pueden elaborarse IC para la mayoría de estimaciones o comparaciones estadísticas (OR, RR, RRR, RRA, NNT) y si los autores no aportan los IC, a menudo éstos pueden obtenerse de los resultados expuestos en el estudio.

Tabla IV. Medidas de los efectos del tratamiento con sus intervalos de confianza. Grupo control con paracetamol. Grupo experimental con alternancia de antitérmicos (ATA)

	Grupo control	Grupo experimental
Pacientes incluidos	154	155
Pacientes con evento	33	15
Pacientes evaluados	154	155
	Evaluado	IC 95%
Riesgo absoluto grupo control	21,4%	14,9% a 27,9%
Riesgo absoluto grupo experimental	9,7%	5,0% a 14,3%
Riesgo relativo	0,45	0,26 a 0,80
Reducción de riesgo relativo	-54,8%	-74,4% a -20,3%
Reducción absoluta de riesgo	-11,8%	-19,7% a -3,8%
NNT	9	6 a 27
OR	0,39	0,20 a 0,76

IC: intervalo de confianza.

3. ¿Son aplicables en tu medio?

El hecho de que un tratamiento determinado sea apropiado no significa que todos los pacientes deban recibir el tratamiento. Para ellos nos podemos preguntar:

- ¿Los participantes del estudio son similares a mis pacientes y por tanto puedo aplicar los resultados?
- ¿Compensan los probables beneficios del tratamiento los posibles efectos nocivos y los costes?
- ¿El tratamiento entra en conflicto con los valores del paciente?
- ¿Está disponible?

Puede ocurrir que se presenten análisis de subgrupos de sujetos, alguno de los cuales sea similar a los pacientes a los que desea aplicar el resultado, por lo que se estaría tentado a extrapolarlo directamente; sin embargo, el análisis de subgrupos puede ser peligroso, ya que la realización de múltiples comparaciones aumenta la probabilidad de encontrar un resultado estadísticamente significativo simplemente por azar.

ESTUDIOS SOBRE INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS RECIENTEMENTE PUBLICADOS EN PEDIATRÍA

Los artículos descritos a continuación han sido seleccionados de la publicación electrónica *Evidencias en pediatría* (www.aepap.org/EvidPediatr/index.htm). Esta revista pertenece a la categoría de las denominadas publicaciones secundarias. Los responsables de esta publicación revisan periódicamente un conjunto de revistas biomédicas y seleccionan aquellos artículos que pueden ser de interés para la práctica clínica y que cumplen unos criterios mínimos de calidad científica. Estos artículos son leídos íntegramente y son sometidos a un estricto proceso de lectura crítica siguiendo un procedimiento estructurado basándose en los criterios del Evidence-Based Medicine Working Group (EBMWG) y del Critical Appraisal Skills Programme (CASP). El conjunto de artículos publicado trimestralmente constituye una muestra representativa de las publicaciones más relevantes durante ese período.

I. Selección de artículos

En cuanto al manejo de la fiebre, hay ensayos clínicos que analizan el tratamiento de los procesos febriles con

una pauta alterna de ibuprofeno y paracetamol, en lugar de con un antitérmico¹³⁻¹⁶.

En cuanto a la investigación con nuevas vacunas, se están realizando ECA con vacunas neumocócicas, ampliando el número de serotipos^{17,18} y ECA con vacunas frente a rotavirus^{19,20}.

La utilización de drenajes timpánicos en los niños con otitis media con derrame y su utilidad para tratar la pérdida de audición^{21,22}.

En el reflujo vesicoureteral, cuál es el papel de la profilaxis antibiótica con el objetivo de prevenir las infecciones de repetición y las cicatrices renales^{23,24}. En otra publicación se analiza el papel de la circuncisión^{25,26}.

El efecto de los probióticos en la dermatitis atópica^{27,28}.

La utilización de tratamientos homeopáticos y sus efectos clínicos en comparación con placebo^{29,30}.

El tratamiento sintomático de la migraña en niños con diferentes pautas^{31,32}.

El tratamiento de la plagiocefalia postural con ortesis craneales o cambios posturales y/o fisioterapia³³⁻³⁵.

2. Análisis crítico de artículos de tratamiento

A continuación vamos a realizar un análisis de uno de los artículos siguiendo las recomendaciones de *Evidence-*

Based Medicine Working Group descritos con anterioridad para la evaluación de los artículos sobre tratamiento^{7,8}.

En la consulta nos encontramos con que varios pacientes refieren que les han recomendado que, cuando los niños tengan fiebre, alternen las dosis de ibuprofeno y paracetamol. La literatura hasta ahora ha señalado que en el tratamiento de la fiebre en los niños es preferible la utilización de un antitérmico, pues la alternancia puede producir efectos adversos como toxicidad y confusión. Decidimos hacer una búsqueda:

En la base de datos MEDLINE, a través de PubMed (www.pubmed.org), se selecciona un término de Medical Subject Heading (Mesh) que identifique las intervenciones que hay que realizar drug therapy, y el resultado que se pretende evaluar fever. Se limita la búsqueda a edad *all child* (0-18) y tipo de artículo se incluye el término metodológico *randomized controlled trial* (ensayo clínico aleatorio).

Hay tres artículos y se decide leer uno de ellos que se ha realizado en Atención Primaria:

Sarrell EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomized, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2006;160:197-202.

Tabla V. Presentación de las medidas de los efectos del tratamiento

	Riesgo en grupo control: x	Riesgo en grupo tratamiento: y	Reducción absoluta de riesgo (RAR): x - y	Riesgo relativo y / x	Reducción del riesgo relativo (RRR) : [(x - y) / x] x 100	NNT
Paracetamol	33 / 154 = 0,214 ó 21,4%	15 / 155 = 0,097 ó 9,7%	0,214 - 0,097 = 0,118	0,097 / 0,214 = 0,45	0,118 / 0,214 x 100 = 54,8%	9
Ibuprofeno	27 / 155 = 0,174 ó 17,4%	15 / 155 = 0,097 ó 9,7%	0,174 - 0,097 = 0,077 ó 7,7%	0,097 / 0,174 = 0,56	0,077 / 0,174 x 100 = 44,4%	13

El artículo es un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado en niños entre 6 y 36 meses en el que a 160 niños se les administra paracetamol a 12,5 mg/kg/dosis cada seis horas (máximo 50 mg/kg/día), a 160 niños ibuprofeno 5 mg/kg/dosis cada ocho horas (máximo 20 mg/kg/día) y a 160 niños paracetamol 12,5 mg/kg/dosis (máximo 50 mg/kg/día), alternando con ibuprofeno 5 mg/kg/dosis (máximo 20 mg/kg/día) cada cuatro horas.

El objetivo es comparar la eficacia antitérmica de la monoterapia con paracetamol e ibuprofeno frente a la alternancia (ATA) de ambos fármacos. Ha sido realizado en tres centros de Atención Primaria de Israel.

a) ¿Son válidos los resultados de este artículo?

- ¿Se ha realizado de manera aleatoria la asignación de los tratamientos a los pacientes? Nos dice que los niños fueron asignados aleatoriamente a los tres grupos por una enfermera que no participó en el seguimiento de los niños ni en la medición de los resultados.
- ¿Se ha tenido en cuenta a todos los pacientes incluidos en el ensayo? Las pérdidas son escasas, y aunque no se realiza un análisis por intención de tratar, no encuentran diferencias significativas entre los participantes y los que abandonan el estudio, señalando que todos los niños del estudio continuaron acudiendo a la consulta sin que sufrieran ninguna enfermedad relacionada con éste.
- ¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto al tratamiento aplicado? No se enmascararon con placebo las pautas de monoterapia. Aunque los envases de la prescripción eran idénticos, la posología era diferente teniendo una pauta de administración horaria diferente en cada grupo. Aducen que no lo hicieron al seguir las recomendaciones de los fabricantes. Esto contrasta con las pautas recomendadas en nuestro medio en cuanto a dosificación y periodicidad. Además, al utilizar diferentes intervalos puede influir en

que los padres reconozcan la pauta antitérmica que utiliza su hijo.

- ¿Eran similares los grupos al inicio del ensayo? Características como edad, sexo, características familiares y proceso responsable de la fiebre fueron similares entre los diferentes grupos. No se describe a qué hora se ha tomado la temperatura ni el tiempo entre la toma del antitérmico y la toma de ésta.
- b) ¿Cuáles han sido los resultados?

- ¿Cuál ha sido la magnitud? En todos los grupos existió una disminución significativa de la fiebre y del grado de estrés del niño; la reducción fue mayor en el grupo de ATA.

La ATA fue más eficaz para disminuir la recurrencia de fiebre al quinto día. El 21% de los niños que recibieron paracetamol tuvo fiebre al quinto día, frente al 9,7% de los que recibieron ATA. ¿Cómo podemos expresar estos resultados?

La reducción absoluta de riesgo (RAR) o diferencia de riesgo es la diferencia absoluta entre los que están sin fiebre al quinto día en el grupo que recibe paracetamol (x) y el que recibe el tratamiento alterno (y) y es 11,8%, lo que indica que la alternancia reduce el 11,8% la recurrencia de fiebre a los cinco días en el grupo que recibe tratamiento alterno frente al grupo que recibe paracetamol

En el caso de comparar ibuprofeno con ATA, la RAR es 7,7%. En las tablas IV y V se pueden ver los resultados junto a los intervalos de confianza.

- ¿Cuál ha sido la precisión? Los intervalos de confianza figuran en las tablas, y en ninguno de ellos está incluida la unidad. En algunas mediciones los intervalos de confianza son muy amplios, lo cual se reduciría al ampliar el tamaño de la muestra.

c) ¿Son útiles los resultados para la asistencia a mi paciente?

A la hora de generalizar los resultados a nuestro paciente, nos podemos preguntar si los posibles beneficios compensan los efectos nocivos y los costes. Este concepto puede aclararse utilizando la idea del número necesario que hay que tratar (NNT). El NNT para el paracetamol frente a ATA es 9 y en el ibuprofeno 13.

La corta duración del tratamiento (tres días) hace que no sea posible detectar efectos adversos. Debido al mecanismo mediante el que se metabolizan, la combinación de ambos podría producir toxicidad. La seguridad de los ATA necesita ser comprobada en ECA de mayor tamaño muestral.

Aunque los ATA cada cuatro horas parecen más eficaces que ibuprofeno (cada ocho horas) o paracetamol (cada seis horas) para disminuir la fiebre y el malestar en el niño, la monoterapia también es eficaz. Por tanto, en el otro estudio¹⁵ se administra ibuprofeno seguido de paracetamol, o ibuprofeno seguido de placebo, y se encuentra que la administración de los dos antitérmicos es más eficaz a corto plazo que la monoterapia para disminuir la fiebre en niños ingresados. El pequeño tamaño de la muestra hace que no se puedan detectar efectos adversos. Al igual que el anterior, no existen datos suficientes acerca de la seguridad de utilizar ambos.

El tratamiento con más de un antitérmico en el mismo proceso febril ha demostrado aumentar los errores de dosificación, y aunque no existen datos fiables acerca de la toxicidad acumulada, podría ocasionarlos a nivel renal y hepático. El uso conjunto de paracetamol e ibuprofeno, es decir, administrados simultáneamente, parece ser más eficaz en el tratamiento de la fiebre pasados 60 minutos según un trabajo recientemente publicado³⁶. Aunque las diferencias son estadísticamente significativas, la diferencia menor de 0,5 °C entre el grupo de tratamiento combinado y el de monoterapia no parece relevante desde el punto de vista clínico. Los sanitarios debemos transmitir tranquilidad e información a los padres acerca de la fiebre. Además, la terapia secuencial,

de entrada, fomenta la idea de peligrosidad de la fiebre favoreciendo la “fiebre-fobia”³⁷. En resumen, en un niño pequeño que consulta por un proceso febril es recomendable tranquilizar a los padres, explicarles que la fiebre es una reacción normal del organismo, y administrar un solo AT, reservando ATA para aquellos en los que reaparece rápidamente.

Resumen de otros temas de interés durante este año

1. Para el tratamiento de los pacientes con reflujo vesicoureteral (RVU) se ha utilizado cirugía para corregir el reflujo o se ha administrado profilaxis antibiótica. El objetivo de la administración de antibióticos de forma prolongada es mantener el tracto urinario estéril, y así prevenir el desarrollo de pielonefritis aguda y de cicatrices renales. Sin embargo, las revisiones sistemáticas realizadas con los datos disponibles³⁸ concluyen que no existen evidencias de que los tratamientos descritos sean beneficiosos. En un artículo reciente^{23,24} se describe que tras el seguimiento de una población infantil durante un año, se encontró que la presencia de RVU no aumenta la incidencia de ITU, pielonefritis o cicatrices renales. Además, el no utilizar antibioterapia tras una pielonefritis aguda en niños (incluso con grados de RVU I a III) no aumenta la recurrencia de infecciones ni el desarrollo de cicatrices renales.

2. La vacuna conjugada heptavalante (PVC-7) frente al *Streptococcus pneumoniae* se aprobó en Estados Unidos en el año 2000. En el año 2001 fue autorizada por la Agencia Europea del Medicamento (EMA). Incluye los serotipos 18C, 4, 6B, 9V, 14, 19F, y 23 F. Desde entonces se ha producido una disminución por la enfermedad invasiva neumocócica producida por los serotipos vacunales, y en la frecuencia de infección neumocócica invasiva resistente a antibióticos^{39,40}. Por otro lado se ha incrementado la colonización por serotipos no vacunales⁴¹. También se ha descrito un aumento de los derrames paraneumónicos debido principalmente a un incremento de los casos producidos por serotipos no vacunales^{42,43}. En la prevención de la otitis media su eficacia ha sido baja.

Se están realizando estudios con vacunas que incluyan un mayor número de serotipos con el objetivo de ampliar el número de cepas frente a las que produzca protección la vacuna. La utilización de una vacuna con 11 serotipos de *S. Pneumoniae* produce una pequeña reducción de las otitis medias producidas por los serotipos vacunales^{17,18}, lo cual no modifica la capacidad preventiva de estas vacunas frente a la otitis.

3. La migraña afecta a entre el 2,7 y el 10% de los niños. El tratamiento no farmacológico incluye cambios en el estilo de vida (sueño, dieta, ejercicio), manejos del estrés y otras terapias conductuales. El farmacológico se basa en la utilización de medicamentos como analgésicos (paracetamol e ibuprofeno), triptanos (sumatriptán), antieméticos y medicación profiláctica. En una revisión sistemática reciente^{31,32} se revisan los ECA acerca del tratamiento. Encuentran que paracetamol, ibuprofeno y sumatriptán nasal son eficaces para tratar la migraña en niños. Los dos primeros son relativamente seguros y efectivos y no parecen existir diferencias entre ellos. Pero no se pueden extraer conclusiones sobre la dosis y la forma de administración más adecuada para la migraña. Sobre los triptanos, se ha demostrado que es probablemente efectivo el sumatriptán nasal para adolescentes, aunque tiene más efectos adversos menores que el placebo, como mal sabor de boca, náuseas y vómitos entre otros, lo que plantea la conveniencia de realizar estudios que hagan comparaciones con los analgésicos más utilizados.

4. La homeopatía goza de una importante popularidad; existen incluso consultas de pediatría dedicadas a la práctica de esta disciplina. Peso a ello, no existen pruebas concluyentes sobre su eficacia. En la publicación de Lancet^{29,30} se realiza una revisión sistemática (RS) comparando la eficacia de la homeopatía y de la medicina convencional (MC). Concluyen que aunque se detectan sesgos en ambos tipos de estudios, los resultados obtenidos en la RS sobre homeopatía son compatibles con el efecto placebo, mientras que los obtenidos en la RS sobre MC son compatibles con un efecto específico de la intervención.

5. La utilización de tubos de drenaje timpánico (TDT) en el tratamiento de la hipoacusia secundaria a otitis media con derrame (OMD) se analiza en una revisión de Cochrane^{21,22}. El objetivo de esta técnica es tratar la hipoacusia secundaria a otitis media con derrame (OMD) y la duración de éste. Los niños con TDT sin adenoidectomía mejoraron su audición en 9,38 db (IC 95%: 4,29-14,47 db) a los seis meses y en 6,07 db (IC 95%: 2,97-9,18 db) al año de la intervención, en relación con el grupo control. La mejoría fue también escasa en los niños con TDT + adenoidectomía; no existieron diferencias significativas a los dos años. Los niños tratados con TDT tienen una reducción del tiempo de persistencia del derrame a los dos años en comparación con los que no recibieron drenajes del 13% (IC 95%: 8-17%). No hubo diferencias entre grupos en las pruebas de desarrollo y calidad de vida. Los TDT se asociaron a timpanoesclerosis a los 12 meses de la intervención. En resumen, el pequeño beneficio clínico a corto plazo de los TDT sobre el nivel de audición se atenúa con el tiempo y no repercute en el desarrollo del niño. Esta RS sugiere que la actitud más adecuada ante un niño sano con OMD es adoptar una conducta expectante, informando a la familia sobre la evolución natural de la OMD hacia la resolución espontánea y reservar la intervención sólo a aquellos pocos casos en los que la hipoacusia dificulta la vida diaria.

6. Tras la recomendación de colocar a los lactantes en decúbito supino mientras duermen se ha producido un incremento de la plagiocefalia postural; se ha detectado hasta en un 8-11,6% de los lactantes menores de 6 meses en estudios recientes. Puede persistir cierto grado de deformidad a los 2-3 años hasta en un tercio de los niños, con consecuencias no bien conocidas a largo plazo a nivel psicológico (rechazo de la propia imagen) e incluso sobre el desarrollo psicomotor. Existen diversas opciones terapéuticas para la corrección de la deformidad entre las que se encuentran alternar la posición de la cabeza (APC), fisioterapia y ortesis craneales (OC). En los estudios descritos, una guía de práctica clínica⁴⁴, una revisión sistemática³³ y una serie de casos prospectiva³⁴ concluyen que todas las intervenciones resultan eficaces para devolver al cráneo su aspecto normal, sin que haya

estudios bien diseñados que demuestren la superioridad de la OC sobre la APC. Es recomendable que la detección sea temprana (que en nuestro medio es alrededor de los dos meses) para que se inicie el tratamiento con APC, acompañado o no de sencillas maniobras de fisioterapia postural si la plagiocefalia se acompaña de tortícolis; la OC se reserva para casos refractarios³⁵.

7. La utilización de probióticos (PB) en diversas patologías en pediatría ha sido estudiada sobre todo en el tratamiento de la diarrea⁴⁵. Recientemente se han ampliado los estudios en relación con otras patologías como la dermatitis atópica^{27,28}. La base para esta aproximación es el efecto conocido de las bacterias en la respuesta inmune celular. Se ha especulado que la exposición a estas bacterias en la vida temprana podría jugar

un papel importante en la respuesta inmune celular tipo 1 T *helper*, y podría inhibir el desarrollo de respuestas tipo 2 T *helper* y la producción alérgica (IgE) de anticuerpos. En el EC se consideran formas graves de DA. Aunque encuentran que algunos PB pueden reducir la intensidad de la DA moderada-graves en lactantes, el estudio tiene fallos metodológicos que comprometen la validez. Además, los amplios intervalos de confianza de los resultados hacen recomendable que se realicen EC con un mayor tamaño de la muestral. Como en otros campos de la pediatría en los que se han empleado los PB, es necesario plantear nuevos estudios en los que intentar contestar las dudas de qué PB es el mejor, en qué dosis e intervalos, cuándo empezar y durante cuánto tiempo y cuándo repetir el ciclo de tratamiento ante nuevos brotes de DA.

Bibliografía

1. Akobeng AK. Understanding randomized controlled trials. *Arch Dis Child*. 2005;90:840-4.
2. Devereaux PJ, Yusuf S. The evolution of the randomized controlled trial and its role in evidence-based decision making. *J Intern Med*. 2003;254:105-13.
3. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (I): el ensayo clínico. *Rev Esp Pediatr*. 1999;55:157-65.
4. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials. The CONSORT statement. *JAMA*. 1996;276:637-9.
5. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med*. 2001;134:663-94.
6. Cobos-Cardó A. Ensayos clínicos aleatorizados (CONSORT). *Med Clin (Barc)*. 2005; (Supl 1). S21-7.
7. Evidence-based medicine working group. User's guides to the medical literature. II How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? *JAMA*. 1993; 270:2598-601.
8. Evidence-based medicine working group. User's guides to the medical literature. II How to use an article about therapy or prevention. B. What were the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA*. 1994; 271:59-63.
9. Jiménez Villa J, Fernández Gironès M, Argimon Pallàs JM. Cómo responder preguntas clínicas. *FMC*. 2004; 11 (Supl 4).
10. González de Dios J. Revisión crítica de publicaciones sobre tratamiento. *Pediatr Integral*. 2002;6:455-62.
11. González de Dios J. Lectura crítica de documentos científicos. *An Pediatr Contin*. 2003;1:51-5.
12. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. *Medicina basada en la evidencia. Cómo practicar y enseñar la MBE*. 3 ed. Madrid: Elsevier España; 2006.
13. Sarrel EM, Wielunsky E, Cohen HA. Antipyretic treatment in young children with fever: Acetaminophen, ibuprofen, or both alternating in a randomised, double-blind study. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160:197-202.
14. Buñuel Álvarez JC, Olivares Grohnert M. En niños de 6 a 36 meses controlados en atención primaria, la alternancia de paracetamol e ibuprofeno parece más eficaz que la monoterapia para disminuir la fiebre, sin poderse determinar la seguridad de esta pauta. *Evid Pediatr*. 2006;2:18.
15. Nabulsi MM, Tamiz H, Mahfoud Z, Itani M, Sabra R, Chamseddine F, et al. Alternating ibuprofen and acetaminophen in the treatment of febrile children: a pilot study [SRCTN3048706]. *BMC Medicine*. 2006;4:4.
16. Buñuel Álvarez JC, Cortés Marina RB. En niños ingresados con fiebre y tratados con una dosis de ibuprofeno, la administración de paracetamol 4 horas después reduce la presencia de fiebre a las 6-8 horas, sin poder determinarse la seguridad de dicha intervención. *Evid Pediatr*. 2006; 2:19.
17. Prymula R, Peeters P, Chorobok V, Kriz P, Novakova E, Kaliskova E, et al. Pneumococcal capsular polysaccharides conjugated to protein D for prevention of acute otitis media caused by both *Streptococcus pneumoniae* and non-typable *Haemophilus influenzae*: a randomised double-blind efficacy study. *Lancet*. 2006; 367:740-8.
18. Orejón de Luna G, Ochoa Sangrador C. Una nueva vacuna

- frente a 11 serotipos de *Streptococcus pneumoniae*, conjugada con una proteína de *Haemophilus influenzae*, reduce escasamente las otitis, diagnosticadas de forma restringida, en los dos primeros años de vida. *Evid Pediatr*. 2006;2:28.
19. Salinas B, Pérez Schael I, Linhares AC, Ruiz Palacios GM, Guerrero ML, Yarzabal JP, et al. Evaluation of safety, immunogenicity and efficacy of an attenuated rotavirus vaccine, RIX 4414: A randomized, placebo-controlled trial in Latin American infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:807-16.
 20. Cuervo Valdés JJ, Carreazo Pariasca NY. Una vacuna oral monovalente frente a rotavirus es eficaz e inmunógena. *Evid Pediatr*. 2006;2:11.
 21. Lous J, Burton MJ, Felding JU, Ovesen T, Rovers MM, Williamson I. Drenajes timpánicos (tubos de ventilación) para la pérdida de la audición asociada a la otitis media con derrame en niños (Revisión Cochrane traducida). En: software.com. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd).
 22. Buñuel Álvarez JC, Cortés Marina RB. En niños con otitis media serosa, los tubos de drenaje timpánico producen una escasa mejoría en la audición y en la duración del derrame. *Evid Pediatr*. 2005;1:7.
 23. Garin EH, Olavaria F, García Nieto V, Valenciano B, Campos A, Young L. Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics*. 2006;117:626-32.
 24. González de Dios J, Fino Narbaitz E. En niños con pielonefritis aguda la profilaxis antibiótica no disminuye la recurrencia de infecciones de orina y cicatrices renales, incluso en aquellos con reflujo vesicoureteral leve-moderado. *Evid Pediatr*. 2006;2:20.
 25. Singh-Grewal D, Macdessi J, Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: a systematic review of randomised trials and observational studies. *Arch Dis Child*. 2005;90:863-8.
 26. González de Dios J, González Rodríguez P. En niños con reflujo vesicoureteral de alto grado o infecciones urinarias de repetición, la circuncisión puede ser de utilidad para reducir la incidencia de nuevos episodios. *Evid Pediatr*. 2005;1:9.
 27. Weston S, Halbert A, Richmond P, Prescott SL. Effects of probiotics on atopic dermatitis: a randomised controlled trial. *Arch Dis Child*. 2005;90:892-97.
 28. González de Dios J, Perdikidis Olivieri L. En niños con dermatitis atópica moderada-grave el uso de probióticos puede ser de utilidad para disminuir su intensidad. *Evid Pediatr*. 2006;2:8.
 29. Shang A, Huwiler-Muntener K, Nartey L, Juni P, Dorig S, Sterne JA, et al. Are the clinical effects of homeopathy placebo effects? Comparative study of placebo-controlled trials of homeopathy and allopathy. *Lancet*. 2005;366:726-32.
 30. Buñuel Álvarez JC, Cortés Marina RB. La medicina homeopática presenta una eficacia similar al efecto placebo en comparación con la medicina convencional. *Evid Pediatr*. 2006;2:4.
 31. Damen L, Bruijn JK, Verhagen AP, Berger MY, Passchier J, Koes BW. Symptomatic treatment of migraine in children: a systematic review of medication trials. *Pediatrics*. 2005;116:e295-302.
 32. Ruiz-Canela Cáceres J, Juanes de Toledo B. Tratamiento sintomático de la migraña en los niños: una revisión sistemática de los ensayos de medicación. *Evid Pediatr*. 2006;2:10.
 33. Bialocerkowski AE, Vladusic SL, Howell SM. Conservative interventions for positional plagiocephaly: a systematic review. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:563-70.
 34. Graham Jr. JM, Gómez M, Halberg A, Earl DL, Kreutzman JT, Cui J, et al. Management of deformational plagiocephaly: repositioning versus orthotic therapy. *J Pediatr*. 2005;146:258-62.
 35. Buñuel Álvarez JC. Eficacia del tratamiento con ortesis craneal para la corrección de la plagiocefalia postural. *Evid Pediatr*. 2006;2:36.
 36. Erlewyn-Lajeunesse MD, Coppens K, Hunt LP, Chinnick PJ, Davies P, Higginson IM, et al. Randomised controlled trial of combined paracetamol and ibuprofen for fever. *Arch Dis Child*. 2006;91:414-6.
 37. Moreno-Pérez D, Chaffanel Peláez M. Antitérmicos, padres y pediatras. ¿Tenemos conclusiones para todos ellos? *Evid Pediatr*. 2006;2:16.
 38. Wheeler D, Vimalachandra D, Hodson EM, Roy LP, Smith G, Craig JC. Antibiotics and surgery for vesicoureteral reflux. *Arch Dis Child*. 2003;88:688-94.
 39. Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, Craig AS, Hadler J, Reingold A, et al. Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *N Engl J Med*. 2006;354:1455-63.
 40. Haddy RI, Perry K, Chacko CE, Helton WB, Bowling MG, Looney SW, et al. Comparison of incidence of invasive *Streptococcus pneumoniae* disease among children before and after introduction of conjugated pneumococcal vaccine. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:320-3.
 41. Huang SS, Platt R, Rifas-Shiman SL, Pelton SI, Goldmann D, Finkelstein JA. *Pediatrics*. 2005;116:408-13.
 42. Byington CL, Korgenski K, Daly J, Ampofo K, Pavia A, Mason EO. Impact of the pneumococcal conjugate vaccine on pneumococcal parapneumonic empyema. *Pediatr Infect Dis J*. 2006;25:250-4.
 43. Ochoa Sangrador C, Castro Rodríguez JA. Los empiemas paraneumónicos neumocócicos han aumentado tras la introducción de la vacuna neumocócica conjugada heptavalente. *Evid Pediatr*. 2006;2:31.
 44. ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement). Cranial Orthoses for Deformational Plagiocephaly. Technology Assessment Report. [Fecha de consulta: 12/04/06]. Disponible en: www.icsi.org/knowledge/detail.asp?catID=107&itemID=1495.
 45. Teitelbaum JE. Probiotics and the treatment of infectious diarrhea. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:267-8.