

Anexo 7. Otros

1. Informe del Comité Ético de Investigación Clínica



INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Dr. Pablo Ferrer Salvans, Secretario del Comité Ético de Investigación Clínica
Fundació Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat (Barcelona)

CERTIFICA

Que en la reunión del Comité Ético de Investigación Clínica de la Fundació Sant Joan de Déu celebrada el día 24 de octubre de 2013 se valoró la "**Guía para padres: Encefalopatía Hipóxico-Isquémica e Hipotermia**", Código CEIC PIC-108-13, cuyo investigador principal es el Dr. Alfredo Garcia-Alix Pérez.

El CEIC ha examinado el proyecto presentado y no ha encontrado objeciones éticas para su desarrollo.

Lo que firmo en Esplugues de Llobregat (Barcelona), a 22 de noviembre de 2013

Firmado:




Dr. Pablo Ferrer Salvans
Secretario CEIC Fundació SJD

Edifici Clínic Sant Joan de Déu - c. Santa Bàrbara, 39-52, 08910 Esplugues de Llobregat / Barcelona
Teléfono +34 93 603 97 51 - Fax +34 93 603 97 71 - e-mail: info@sjd.cat - web: www.sjd.cat

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.

2. Tablas descriptivas de resultados de los estudios incluidos

Tabla 1. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para muerte o discapacidad moderada/grave desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 63,17%				P Pre 47,88%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	10 (464)	89,9% (80,3 a 95,2)	28,3% (18,2 a 38,2)	30,69 (10,09 a 93,31)	5 (144)	59,4% (53,5 a 64,9)	11,4% (3,5 a 31)	12,74 (3,24 a 50,16)
24 horas	5 (267)	97,55 (93,3 a 99,1)	21,5% (15,9 a 29,2)	237,61 (56,47 a 999,89)	3 (78)	76,7% (66,4 a 84,5)	7,6% (1,8 a 27,4)	41,87 (7,01 a 250,02)
36 horas	3 (76)	97,1% (87,3 a 99,49)	26,5% (13,4 a 45,7)	104,25% (16,55 a 656,74)	3 (66)	89,1% (57 a 98,1)	9,2% (2,7 a 25,4)	115,21% (16,562 a 801,44)
48 horas	3 (77)	96,6% (85,5 a 99,3)	30,8% (21,5 a 43)	76,88 (12,72 a 464,89)	2 (65)	96,9% (81,7 a 99,6)	16,8% (8,4 a 30,2)	157,76 (16,59 a 1499,9)
72 horas	3 (64)	90,7% (73,9 a 97,1)	35,4% (24,6 a 47,1)	42,68 (2,97 a 261,57)	2 (66)	95,8% (75,6 a 99,4)	28,3% (16,8 a 43,8)	60,29 (6,74 a 539,48)

Tabla 2. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para muerte desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 35,11%				P Pre 26,23%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	8 (360)	70,2% (58,3 a 79,9)	5,1% (2,1 a 11,1)	59,18 (21,28 a 164,55)	3 (65)	32,9% (26,8 a 39,5)	11,6% (2,8 a 39,7)	3,89 (0,61 a 24,87)
24 horas	5 (267)	79,8% (53,9 a 93)	4,6% (1,1 a 17,1)	116,95 (19,15 a 714,10)	3 (65)	39,8% (26 a 55,4)	7,6% (1,7 a 27,9)	9,61 (1,52 a 60,62)
36 horas	2 (56)	69,6% (54,7 a 81,2)	7,5% (2,1 a 22,9)	29,69 (5,56 a 158,52)	1 (43)	65,1% (47,2 a 79,5)	2,1% (0,4 a 23,8)	90,00 (4,59 a 1762,85)
48 horas	2 (47)	64,5% (49,9 a 77,2)	8,4% (2,6 a 25,7)	19,42 (3,55 a 106,29)	2 (53)	64,4% (43,4 a 80,9)	4,1% (0,7 a 20,8)	48,02 (4,78 a 482,59)
72 horas	2 (41)	60,3% (45,8 a 73,3)	8% (1,6 a 28)	19,59 (2,99 a 128,37)	2 (53)	64,4% (43,4 a 80,9)	4,1% (0,7 a 20,8)	48,02 (4,78 a 482,59)

Tabla 3. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para PC desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 31,28%				P Pre 19,37%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	3 (113)	56,9% (46,5 a 66,7)	13,1% (2,2 a 49,9)	15,40 (2,58 a 92,02)	2 (34)	21,6% (17 a 27,3)	11,1% (1,7 a 48)	2,26 (0,23 a 22,39)
24 horas	1 (27)	33,4% (22,3 a 82,8)	22,6% (1,8 a 82,8)	1,71 (0,06 a 50,42)	2 (34)	33,4% (22,3 a 46,5)	22,6% (1,8 a 82,8)	6,81 (0,72 a 64,30)
36 horas	0	*	*	*	1 (22)	43,5% (25,4 a 63,4)	3,5% (0,2 a 34,3)	20,80 (0,92 a 469,01)
48 horas	0	*	*	*	1 (22)	61,9% (28,1 a 87,1)	7,5% (2,1 a 22,9)	24 (1,62 a 356,65)
72 horas	0	*	*	*	1 (22)	35,1% (5,9 a 82,1)	16,8% (9,2 a 28,9)	2,67 (0,18 a 39,63)

Tabla 4. Estudios incluidos, probabilidades pre y postprueba y OR diagnósticas del EEGa para PC desglosados por horas de vida

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P pre 38,69%				P Pre 22,76%			
	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (RN)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
6 horas	6 (302)	43,7% (36 a 51,9)	39,6% (32,7 a 46,9)	1,23 (0,57 a 2,65)	1 (43)	47,9% (40,3 a 55,7)	10,2% (0,6 a 63,9)	7,91 (0,41 a 150,98)
24 horas	3 (220)	44,3% (20,6 a 70,8)	31,2% (10,2 a 64,5)	1,65 (0,19 a 14,22)	2 (34)	53,5% (42,0 a 64,4)	14,6% (2,5 a 52,2)	6,71 (0,73 a 61,49)
36 horas	2 (56)	72,7% (58,5 a 83,5)	8,6% (2,5 a 25,8)	29,69 (5,56 a 158,52)	1 (43)	59,6% (42,7 a 74,4)	20,6% (7 a 46,7)	5,68 (0,95 a 33,92)
48 horas	2 (47)	49,4% (37,2 a 61,3)	32,7% (19,3 a 48,6)	2,02 (0,51 a 7,97)	1 (43)	56,5% (36,2 a 74,9)	27,1% (13,2 a 48,3)	3,47 (0,66 a 18,33)
72 horas	2 (41)	48,6% (35,2 a 62,2)	32,7% (19,7 a 49,3)	1,99 (0,5 a 7,91)	1 (41)	47,6% (21,7 a 75)	34,4% (18,9 a 53,7)	1,73 (0,25 a 11,97)

Tabla 5: RN tratados con hipotermia

	No Hipotermia				Hipotermia			
	P Pre 63,17				P Pre 47,88			
	Estudios (N)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)	Estudios (N)	P post positiva (IC 95%)	P post negativa (IC 95%)	OR diagnóstica (IC 95%)
1-30d	13 (543)	86% (80 a 90%)	23% (25 a 30%)	29,80 (17,09 a 51,95)	4 (181)	80% (74 a 86%)	14% (8 a 24%)	29,59 (12,12 a 72,25)
1-7d	6 (211)	88 (76 a 95%)	22 (9 a 42%)	31,05 (10,62 a 90,84)	2 (32)	86% (62 a 96%)	12% (1 a 78%)	48,34 (1,85 a 1246,90)
8-30d	5 (149)	88% (68 a 96%)	20% (5 a 56%)	43,87 (6,94 a 281,31)	1 (36)	73,5 (43,3 a 89,3%)	28,3% (14,3 a 48,3%)	

Tabla 6. Cuando no se aportaban datos de eficacia predictiva

Principales características de los estudios incluidos						
Autor y año	Nº pacientes	Momento de determinación en horas	Desenlace negativo	Seguimiento (meses)	Tipo de evaluación	Calidad
García-Alix, 1994	70 con EHI	12 (12,2±4,2)	Muerte o discapacidad grave (PC)	12	Examen Neuro y Denver (DDST)	Moderada
Thornberg, 1995	9 controle 22 con EHI	Entre 2 y 32 horas	Muerte o daño grave	18	Examen Neuro	Baja
Ezgü, 2002	32 co6 con EHI	Primeras 72 horas	Alterada (7-14d) Griffith < 85	12	RM y Griffith	Baja
Tekgul, 2004	21 con EHI	24-72 horas	Muerte, alteración neurológica y retraso	14	Examen Neuro (clas. Funcional) y Denver (DDST) II	Moderada
Vasiljevic, 2012	90 con EHI	Primeras 72 horas	Muerte, PC, epilepsia	12	Examen Neuro y Denver (DDST)	Moderada

Tabla 7. Para el desenlace de evolución adversa (muerte o discapacidad grave) los resultados

Autor	Evolución Favorable	Evolución Adversa	VP	FP	FN	VN	Punto de corte
García-Alix 1994 (a las 12 horas)	54	6	6	6	1	57	25 ng/ml
Thornberg, 1995	14	6	6	1	0	13	50 ng/mL
Ezgü 2002	9	10	9	1	1	8	6 µg/L
Tekgul 2004	14	7	6	5	1	9	17,6 ng/mL
Vasiljevic 2012	75	15	15	14	0	61	25,5 ng/mL

Tabla 8. Sensibilidad, especificidad, IC 95%, así como los CPP, CPN y el OR para cada estudio

Autor	S (IC)	E (IC)	CPP (IC)	CPN (IC)	OR (IC)
García-Alix 1994 (a las 12 horas)	0,857 (0,41-0,996)	0,905 (0,804-0,964)	9,00 (3,968-20,414)	0,158 (0,026-0,971)	57,00 (5,84-556,17)
Thornberg 1995	1,0 (0,541-1,00)	0,929 (0,661-0,998)	9,286 (2,007-42,970)	0,079 (0,005-1,153)	117,00 (4,169-3283,8)
Ezgü 2002	0,90 (0,555-0,997)	0,889 (0,518-0,997)	8,100 (1,262-52,001)	0,113 (0,017-0,738)	72,00 (3,841-1349,6)
Tekgul 2004	0,857 (0,421-0,996)	0,643 (0,351-0,872)	2,400 (1,117-5,158)	0,222 (0,035-1,422)	10,80 (0,997-117,00)
Vasiljevic 2012	1,00 (0,782-1,00)	0,813 (0,707-0,894)	5,078 (3,169-8,135)	0,039 (0,003-0,592)	131,48 (7,427-2327,6)
Global Heterogeneidad	0,93386) 4,06, p = 0,398	,784-896) 6,96, p = 0,138	5,242 (3,159-8,697)	0,1 24 (0,049-0,314)	49,3 78 (14,89-163,68)

Tabla 9: Principales resultados de Verdu 2001, Tekgul 2004 y Çeltic 2004

Principales resultados para la capacidad predictiva de la concentración de ENE en suero									
Referencia	Momento	Punto Corte y edad	Diferencias entre Ev. Normal y Adversa	S	E	VPP	VPN	CPP	AUC
Verdu 2003	24-72 h	27,6 µg/L	Si	100	79	60	100	4,76	No referido
Tekgul 2004	Primeras 24 h	9,5 µg/L	No	57	43	67	33	0,0	No referido
Celtic 2004	4-48 h (20±14)	45 µg/L	Si	84	70	39	95	2,8	No referido

Tabla 10. Principales resultados de Nagdyman 2003,²¹⁴ Thorngren-Jerneck 2004²¹⁵ y Murabayasi 2008²¹⁶

Valor predictivo de la S100B en suero de neonatos no tratados con hipotermia									
Referencia	Punto Corte y edad	Momento	Diferencias entre Ev. Normal y Adversa	S	E	VPP	VPN	CPP	AUC
Nagdyman 2003	NR	2, 6, 12, 24 horas	No	NR	NR	NR	NR	NR	NR
Thorngren-Jerneck 2004	>12 µg/L	1r día (1-19 h) 2º d (24-48 h) 3r d (48-96 h)	Si	73	74	50	89	2,80	NR
Murabayasi 2008	>10 µg/L	Primeras 24 h	Si	100	90,9	60	100	11	NR

Tabla 11. Principales resultados del estudio Gazzolo 2003²¹⁷

Valor predictivo de la S100 β en orina para predecir evolución adversa (discapacidad al año o muerte)								
Referencia	Punto Corte en $\mu\text{g/L}$	Momento	Diferencias entre Ev. Normal y Adversa	S	E	VPP	VPN	AUC
Gazzolo 2003	0,28	Primera micción	Si	100	87,3	46,2	100	0,978
	0,80	12 horas	Si	100	98,2	85,7	100	0,999
	0,52	24 horas	Si	100	95,5	70,6	100	0,997
	72 h	72 horas	Si	100	98,2	85,7	100	0,998

Tabla 12. La meta-estimación de la proporción de pacientes con dicho desenlace en función del grado de EHI perinatal sin tratamiento con hipotermia

Grado de EHI neonatal	Proporción muerte o discapacidad grave (IC 95%)
Leve	0,01 (-0,07, 0,10)
Moderado	0,42 (0,34, 0,50)
Grave	0,95 (0,90, 1,00)

Tabla 13. Meta-estimación de la proporción de pacientes con dicho desenlace en función del grado de EHI neonatal de acuerdo a nuestro reanálisis de los ECA de hipotermia

Grado de EHI neonatal	Proporción muerte o discapacidad grave (IC 95%)
Moderado	0,52 (0,44, 0,60)
Grave	0,83 (0,72, 0,93)

Tabla 14. Meta-estimaciones de las proporciones de pacientes con dicho desenlace en función del grado inicial de EHI, tanto para los casos tratados con hipotermia como para los controles

Grado de EHI neonatal	Proporción muerte o discapacidad grave (IC 95%)	
	Hipotermia	Normotermia
Moderado	0,35 (0,28 a 0,41)	0,52 (0,44 a 0,60)
Grave	0,67 (0,58 a 0,76)	0,83 (0,72 a 0,93)

Tabla 15. Estimación de los riesgos de muerte o discapacidad mayor para EHI grave frente a moderada en pacientes tratados con hipotermia y pacientes manejados en normotermia

	Hipotermia	Normotermia
OR (IC 95%)	3,77 (2,62 a 5,41)	4,14 (2,40 a 7,13)

Han transcurrido más de 5 años desde la publicación de esta Guía de Práctica Clínica y está pendiente su actualización.