

**Curso de Postgrado en Salud Reproductiva  
Rosario - 2005**

## **INTERVENCIONES**

**Dr. Edgardo Abalos**  
Centro Rosarino de Estudios Perinatales  
Rosario - Argentina



**La comparación entre 2 o mas  
intervenciones requiere que los pacientes  
comparados se asemejen en todas las  
variables pronósticas importantes,  
a excepción de las intervenciones comparadas**



### PUNTOS A CONSIDERAR

- Describir en detalle la o las intervenciones y el o los tratamientos que se administrarán
- Describir en detalle quiénes administrarán la o las intervenciones y el o los tratamientos (por ejemplo, la cantidad de cirujanos, su capacitación y experiencia)
- Abordar temas específicos como por ejemplo, formulas de tratamientos, regímenes de tratamiento, posología, equipamiento, procedimientos y técnicas
- Describir la forma de enmascaramiento

Trial Support Tool - PRACTIHC - 2004



**El primer paso, esencial en investigación es:**

**“LA PREGUNTA”**

**De acuerdo a la pregunta o hipótesis se  
selecciona el diseño de investigación  
apropiado para dar la respuesta más confiable**



**La primera consideración al formular el problema involucra a las intervenciones**

**Precisamente:**

**“¿QUÉ INTERVENCIONES VAN A SER COMPARADAS?”**



**Podemos distinguir 3 niveles en la definición de intervención:**

- I. LAS INTERVENCIONES EN LINEAS GENERALES**
- II. LAS CONDICIONES BAJO LAS CUALES VAN A SER ADMINISTRADAS**
- III. EL CONTEXTO DE LA INTERVENCION**



## I. LAS INTERVENCIONES EN LINEAS GENERALES

### Estudio puramente explicatorio:

- ¿Es efectiva la droga bajo ciertas condiciones definidas?
- Necesidad de un “control” sin tratamiento (si fuera éticamente permitido)

### Estudio puramente pragmático:

- ¿Es útil la droga en la práctica?
- El grupo “control” recibiría el mejor tratamiento disponible



## REQUERIMIENTOS PARA LAS INTERVENCIONES EXPERIMENTALES Y CONTROL

- 1- Deben ser diferentes
- 2- Deben ser justificadas médicamente
- 3- Base ética para su uso
- 4- Compatibles con la necesidad médica
- 5- Aceptable para los pacientes y los médicos
- 6- Duda acerca de la eficacia de la intervención experimental
- 7- Creencia de que los beneficios son mayores que los riesgos
- 8- Similares en su administración al mundo real



## INTERVENCIONES DE UN ECA

### Tipos muy variados:

- Vacunas
- Medicamentos
- Procedimientos quirúrgicos
- Programas educativos
- Terapia física y rehabilitación
- Someterse a una prueba diagnóstica

Describirlas de forma completa (para permitir replicarlas)



## INTERVENCIONES DE UN ECA

- **Grupo experimental:**
  - La nueva intervención
  - La “nueva” indicación / dosis / forma de administración de una “vieja” intervención
- **Grupo control:** el mejor tratamiento disponible para la condición:
  - Otro tratamiento médico o quirúrgico
  - El tratamiento usual más un placebo
  - Placebo
  - No hacer nada



## PLACEBO

Es una **sustancia o procedimiento inactivo** administrado al paciente, usualmente para comparar su efecto con el de la droga o intervención real, pero algunas veces por el beneficio psicológico que produce en el paciente al creer que está recibiendo un tratamiento

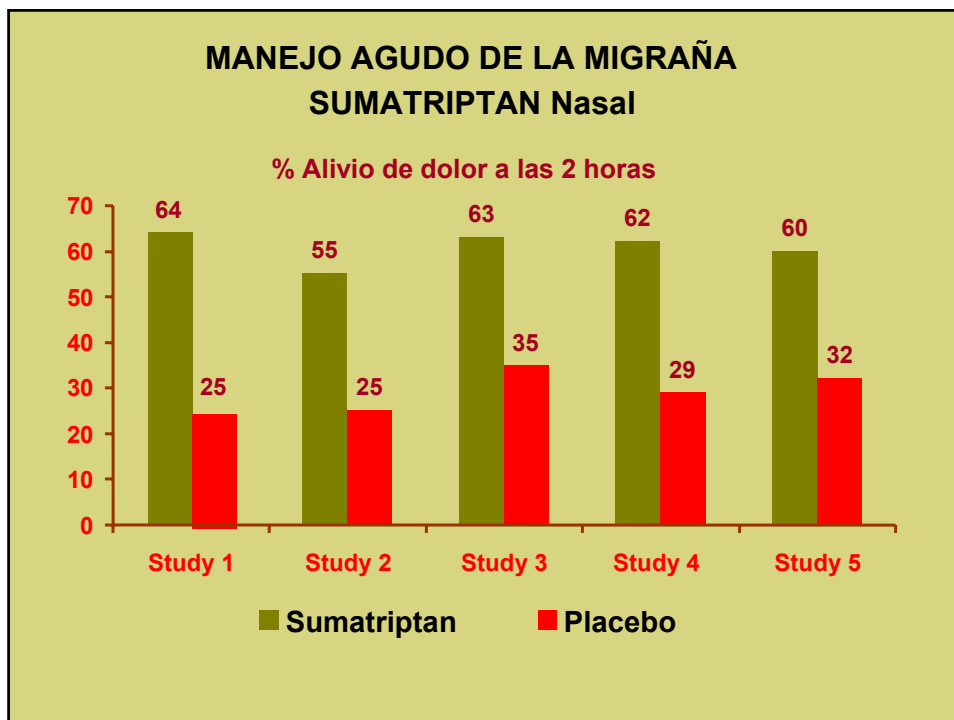


## PLACEBO

- **Placebo:** un medicamento o procedimiento inerte
- **Efecto placebo:** efecto usualmente (aunque no necesariamente) positivo atribuible a la expectativa de que un tratamiento tendrá efecto. El efecto es debido al poder de la sugestión

Last JM. A Dictionary of Epidemiology






CREP
INTERVENCIONES
2005

## PLACEBO

- ➔ Los pacientes no pueden ser asignados a un placebo si existe una intervención estándar de eficacia probada
- ➔ Los pacientes deben entender perfectamente que se está utilizando un placebo y las chances que tienen de recibir éste o el tratamiento alternativo



## PLACEBO

- Los placebos deben ser indistinguibles de la intervención activa para asegurar un adecuado enmascaramiento
- Se debe establecer un esquema de monitoreo efectivo
- Se deben establecer procedimientos de desenmascaramiento de emergencia

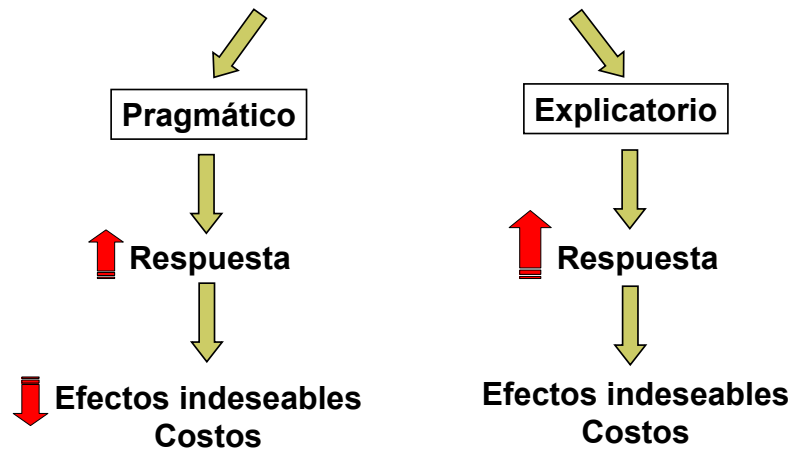


## II. CONDICIONES DE ADMINISTRACION

Selección de dosis, vía de administración, esquema y duración de la intervención que mejor se ajuste a la pregunta



## ¿CUAL ES LA DOSIS DE ELECCION?



## IDEAL PRACTICO O BIOLOGICO

En términos generales:

El **enfoque pragmático** nos lleva a optimizar el **“efecto práctico”**, y las condiciones de administración pueden ser diferentes, Mientras que el **enfoque explicatorio** nos lleva a optimizar su **“efecto biológico”**, y las condiciones de administración deben ser lo más semejantes posibles



## ESTUDIO CLINICO MAGPIE

Apenas se asigna un paquete de tratamiento a una mujer, se lo abre y se administra el tratamiento del estudio clínico según las instrucciones. **Cada paquete de tratamiento contiene 9 frascos de 10 ml ya sea de 50% de sulfato de magnesio (5 g por frasco; 1 g/2 ml) o de placebo, un frasco de 1 g de gluconato de calcio (10 ml), en caso de toxicidad, y un paquete de rescate para eclampsia.** Los hospitales participantes deciden si utilizarán la vía intravenosa o la intramuscular para la terapia de mantenimiento. Todos los otros aspectos relativos al cuidado de la paciente quedan a criterio del médico a cargo.

El uso seguro del sulfato de magnesio se basa en el monitoreo cuidadoso de los reflejos tendinosos, la frecuencia respiratoria y la diuresis.

**Antes de comenzar el tratamiento del estudio clínico, el médico clínico verifica:**

La presencia del reflejo rotuliano o de otros tendones.

Si la frecuencia respiratoria es normal ( $> 16$  respiraciones/minuto).

Si la diuresis fue  $> 100$  ml en las últimas 4 horas o  $> 25$  ml/hora.

**Si los reflejos de los tendones son lentos, la frecuencia respiratoria es reducida pero la mujer está bien oxigenada, o si la diuresis es  $< 25$  ml/hora, se puede iniciar el tratamiento pero con la mitad del volumen establecido en el tratamiento del estudio clínico para cada dosis.**



**... Cada paquete de tratamiento contiene 9 frascos de 10 ml ya sea de 50% de sulfato de magnesio (5 g por frasco; 1 g/2 ml) o de placebo, un frasco de 1 g de gluconato de calcio (10 ml), en caso de toxicidad, y un paquete de rescate para eclampsia.**

**Antes de comenzar el tratamiento del estudio clínico, el médico clínico verifica: ...**

**... Si los reflejos de los tendones son lentos, la frecuencia respiratoria es reducida pero la mujer está bien oxigenada, o si la diuresis es  $< 25$  ml/hora, se puede iniciar el tratamiento pero con la mitad del volumen establecido en el tratamiento del estudio clínico para cada dosis.**



**Si se usa la vía INTRAVENOSA para la terapia de mantenimiento:**

Para administrar la **dosis de inicio** extraiga 8 ml del frasco 1, diluya con solución fisiológica normal como lo hace habitualmente y administre por vía intravenosa durante 10 a 15 minutos.

Para administrar la **terapia de mantenimiento** extraiga 10 ml del frasco 2, diluya con solución fisiológica normal como lo hace habitualmente y administre una infusión intravenosa equivalente a 2 ml del tratamiento del estudio clínico/hora.

Continúe durante 24 horas y use los frascos 3 al 6. Los frascos 7, 8 y 9 son adicionales, utilícelos de ser necesario.

**Si se usa la vía INTRAMUSCULAR para la terapia de mantenimiento:**

Para administrar la **dosis de inicio** extraiga 8 ml del frasco 1, diluya con solución fisiológica normal como lo hace habitualmente y administre por vía intravenosa durante 10 a 15 minutos. Extraiga 10 ml del frasco 2 e inyecte en una nalga por vía intramuscular, luego extraiga 10 ml del frasco 3 e inyecte en la otra nalga.

Para administrar la **terapia de mantenimiento**, use los frascos 4 al 8 e inyecte 10 ml por vía intramuscular en las nalgas de forma alternada cada 4 horas. Es un tratamiento de 24 horas y significa que la última dosis se administra 20 horas después que la dosis de inicio. El frasco 9 es adicional, utilícelo de ser necesario.

La atención subsiguiente de todas las mujeres incluidas en el estudio clínico debe basarse en el supuesto que recibieron sulfato de magnesio.

**Si se usa la vía INTRAVENOSA para la terapia de mantenimiento:**

Para administrar la **dosis de inicio ...**

Para administrar la **terapia de mantenimiento ...**

**Si se usa la vía INTRAMUSCULAR para la terapia de mantenimiento:**

Para administrar la **dosis de inicio** (idem via IV)

Para administrar la **terapia de mantenimiento ...**





Comparación de  
Sulfato de Magnesio  
vs. Placebo

Estudio MAGPIE



## ESTUDIO DE SUPLEMENTACIÓN CON CALCIO PARA LA PREVENCIÓN DE LA PREECLAMPSIA

Se aleatorizará a las mujeres para recibir suplementación con **calcio o placebo** desde el momento del reclutamiento hasta el parto o el inicio del tratamiento con sulfato de magnesio, o ante la sospecha de litiasis urinaria.

Serán aleatorizadas en la primera consulta aquellas mujeres que comienzan el control prenatal antes de las veinte semanas de gestación. Por lo tanto, la mayoría de las mujeres recibirá suplementación durante aproximadamente cinco a seis meses. El diagnóstico de preeclampsia o de hipertensión no justifica la interrupción del tratamiento.

Deberán tomar **tres comprimidos masticables de 500 mg por día**. Se indicará a las mujeres **ingerirlos durante las comidas y con al menos un intervalo de tres horas antes o después de recibir suplementación con hierro. El grupo control recibirá diariamente tres comprimidos de características, color y sabor idénticos a los usados en el grupo intervención, preparados y envasados por el mismo fabricante farmacéutico.** Se aconsejará a las mujeres no tomar suplementos de calcio adicionales.

A aquellas que necesiten analgésicos se les recetará acetaminofeno y a las que necesiten antiácidos se les recomendará un antiácido sin calcio.



**Deberán tomar tres comprimidos masticables de 500 mg por día. Se indicará a las mujeres ingerirlos durante las comidas y con al menos un intervalo de tres horas antes o después de recibir suplementación con hierro. El grupo control recibirá diariamente tres comprimidos de características, color y sabor idénticos a los usados en el grupo intervención, preparados y envasados por el mismo fabricante farmacéutico.**



**Estudio de Suplementación con Calcio para Prevención de la Preeclampsia**



**Comparación de Carbonato de Calcio vs. Placebo**



## ESTUDIO DEL TRATAMIENTO LA BACTERIURIA ASINTOMÁTICA DEL EMBARAZO

Un asistente de investigación capacitado impartirá las instrucciones verbalmente y por escrito para la recolección de orina a cada mujer embarazada que asista a la clínica de control prenatal. Es muy importante que la mujer entienda las instrucciones: la razón principal de un cultivo contaminado es una recolección incorrecta de orina. La paciente recolectará la orina en un recipiente estéril en la clínica y se lo entregará al asistente. El asistente evaluará la muestra de orina con laminocultivo. En primer lugar, incubará el laminocultivo a 35°-37°C y guardará la muestra de orina en el refrigerador. Al día siguiente, el microbiólogo leerá el laminocultivo e informará el resultado. Si el resultado es positivo (= > a 100.000 unidades formadoras de colonias de un uropatógeno por mililitro), se diagnosticará BAs (1). Luego, el microbiólogo realizará el urocultivo convencional y la prueba de sensibilidad a la muestra de orina que se encuentra en el refrigerador.



Después de obtener el formulario de consentimiento por escrito, **el médico le asignará el tratamiento a la mujer embarazada que será aleatorizada a recibir comprimidos de 100 mg de nitrofurantoína dos veces por día durante un día (grupo intervención) o siete días (grupo control). Las mujeres del grupo intervención recibirán un paquete de tratamiento que contiene dos comprimidos de nitrofurantoína (100 mg) y 12 comprimidos de idéntico placebo, que deberán tomar por vía oral, dos veces por día.**

**El primer día la mujer tomará los comprimidos de nitrofurantoína y los 6 días siguientes tomará los comprimidos de placebo. Las mujeres del grupo control recibirán un paquete de tratamiento idéntico, con 14 comprimidos de nitrofurantoína (100 mg) que deberán tomar durante 7 días, dos veces por día.** Es muy importante que todas las pacientes tomen los comprimidos de nitrofurantoína durante las comidas.

Se le solicitará a toda mujer embarazada con BAs que vuelva a la clínica de control prenatal a los 14 días de iniciado el tratamiento. Se le realizará un cultivo de orina y una prueba de sensibilidad. Estas dos pruebas actuarán como indicador de efectividad del tratamiento. Los

datos sobre los efectos secundarios serán evaluados a través de la realización de una entrevista y su registro en formularios estándar. El tratamiento adecuado será provisto de acuerdo con los resultados del cultivo de orina y de la prueba de sensibilidad, hasta que los cultivos sean negativos. Las mujeres embarazadas con resultados negativos continuarán con su control prenatal, según el procedimiento de rutina del hospital.

Todas estas mujeres recibirán control prenatal estándar en las clínicas y un seguimiento hasta el parto para evaluar pielonefritis, parto prematuro y bajo peso al nacer.

(1): Corte para detección de bacteriuria asintomática: 100.000 UFC/ml



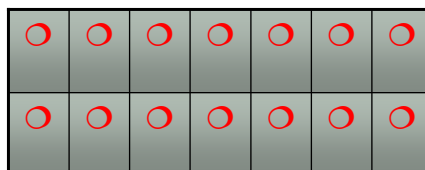
... el médico le asignará el tratamiento a la mujer embarazada que será aleatorizada a recibir comprimidos de 100 mg de nitrofurantoína dos veces por día durante un día (grupo intervención) o siete días (grupo control). Las mujeres del grupo intervención recibirán un paquete de tratamiento que contiene dos comprimidos de nitrofurantoína (100 mg) y 12 comprimidos de idéntico placebo, que deberán tomar por vía oral, dos veces por día. El primer día la mujer tomará los comprimidos de nitrofurantoína y los 6 días siguientes tomará los comprimidos de placebo. Las mujeres del grupo control recibirán un paquete de tratamiento idéntico, con 14 comprimidos de nitrofurantoína (100 mg) que deberán tomar durante 7 días, dos veces por día.



### Grupo Control:

7 días Nitrofurantoína

○ = nitrofurantoína 100 mg

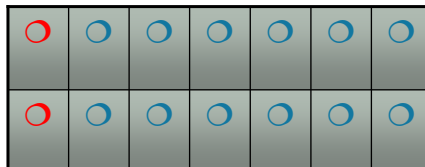


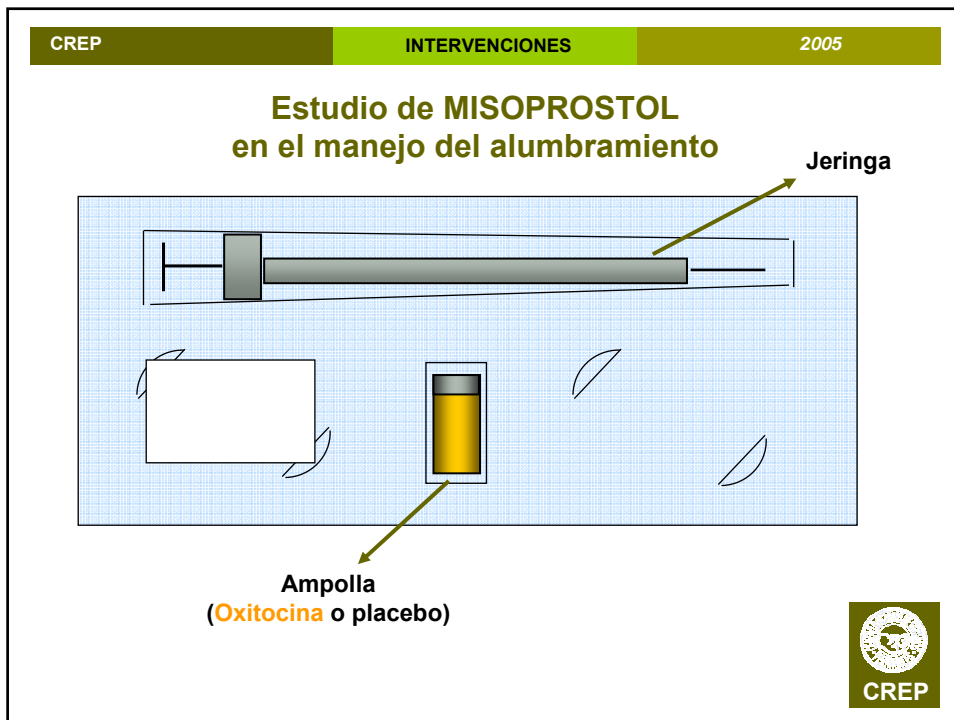
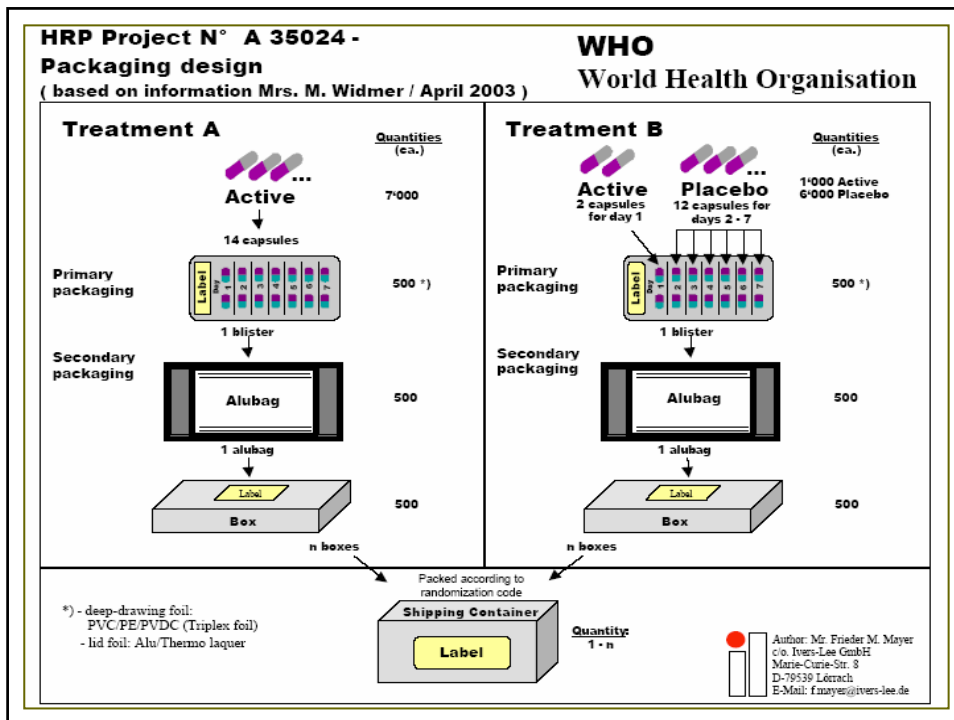
### Grupo Intervención:

1 día Nitrofurantoína

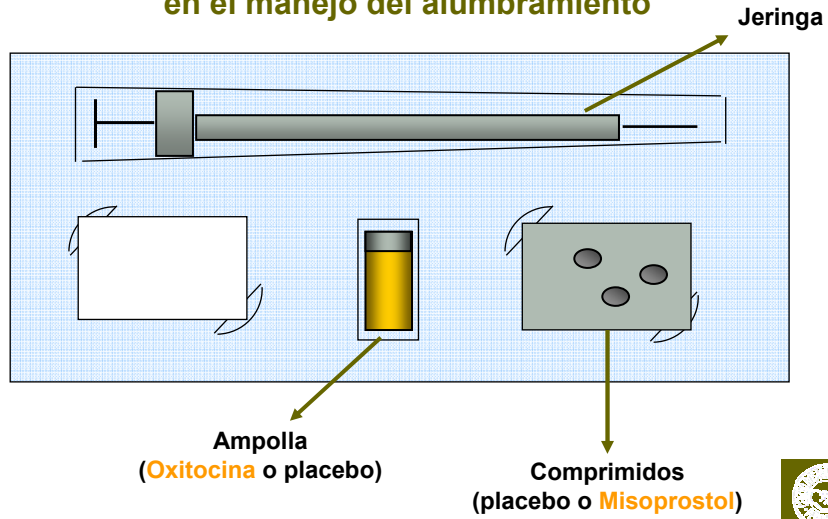
○ = nitrofurantoína 100 mg

○ = placebo

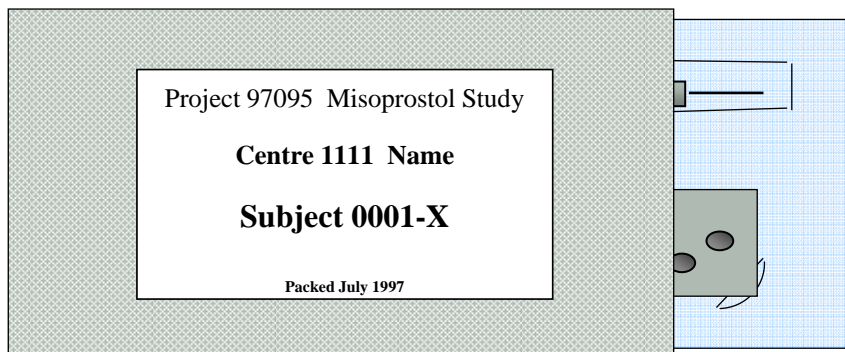




### Estudio de MISOPROSTOL en el manejo del alumbramiento



### Estudio de MISOPROSTOL en el manejo del alumbramiento





## ESTUDIO DE CONTROL PRENATAL

**“Lo importante en salud es la identificación y uso de intervenciones con efectividad fehacientemente demostrada mediante investigaciones de alta calidad, y que puedan ser implementadas en toda la población con los recursos actualmente disponibles”**

*Fletcher R, Lancet 1999*



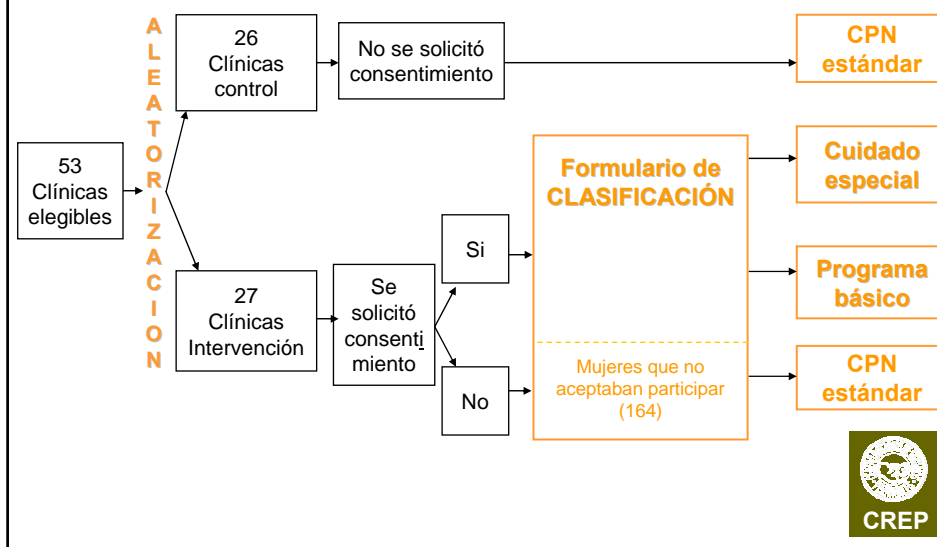
## Estudio de CONTROL PRENATAL

Un nuevo modelo de CPN con intervenciones que han demostrado mejorar los resultados maternos, fetales y neonatales es tan efectivo como el modelo estándar de CPN en:

- . Disminuir Bajo peso al nacer y morbilidad materna
- . Aceptación por las embarazadas y los proveedores
- . Costo



## Estudio de CONTROL PRENATAL



PRIMERA VISITA <i>para todas las mujeres en el primer contacto con las clínicas, sin considerar edad gestacional. Si primer visita es después de lo recomendado, realizar todas las actividades pautadas previamente</i>	Visitas			
	1a <12 wks	2a	3a	4a
FECHA: / /				
<i>Formulario de clasificación</i>				
Examen clínico				
Anemia clínicamente severa. (Hb)				
Ex Obst: estimación edad gestacional, altura uterina				
Ex Ginecol: (puede ser pospuesto hasta próxima visita)				
Presión arterial				
Peso/talla materna				
VDRL. ETS. VIH. Toxoplasmosis. Chagas				
Prueba de orina (tira múltiple)				
Grupo sanguíneo y Rh				
Toxide tetánico				
Suplementación Fe/ Acido Fólico				
Recomendación para emergencias/ teléfono para emergencias				
Carnet prenatal completo				
SEGUNDA VISITA Y VISITAS SUBSIGUIENTES	<i>Edad gestacional - aprox. No de semanas</i>			
FECHA: / /		26sem	32sem	38sem
Examen Clínico para anaemia				
Ex Obst: estimación edad gestacional, altura uterina, latidos cardiacos fetales				
Presión arterial				
Peso Materno (solo mujeres con bajo peso)				
Prueba orina para proteína (solo nulíparas y/o pre-eclampsia previa)				
Suplementación Fe/ Acido Fólico				
Recomendación para emergencias				
Carnet prenatal completo				
TERCERA VISITA: agregar				
FECHA: / /				
Prueba Hemoglobina				
VDRL. ETS. VIH. Toxoplasmosis				
Toxide tetánico (segunda dosis)				
Instrucciones para parto				
Recomendaciones para lactancia/anticoncepción				
CUARTA VISITA: agregar				
FECHA: / /				
Detección presentación podálica y derivación para versión cefálica externa				
Carnet prenatal completo, recomendar que sea llevado al hospital				

**CREP**

## Programa Básico

PRIMERA VISITA <i>para todas las mujeres en el primer contacto con las clínicas, sin considerar edad gestacional. Si primer visita es después de lo recomendado, realizar todas las actividades pautadas previamente</i>	Visitas			
	1a <12 wks	2a	3a	4a
FECHA: / /				
<i>Formulario de clasificación</i>				
Examen clínico				
Anemia clínicamente severa. (Hb)				
Ex Obst: estimación edad gestacional, altura uterina				
Ex Ginecol: (puede ser pospuesto hasta próxima visita)				
Presión arterial				
Peso/talla materna				
VDRL. ETS. VIH. Toxoplasmosis. Chagas				
Prueba de orina (tira múltiple)				
Grupo sanguíneo y Rh				
Toxide tetánico				
Suplementación Fe/ Acido Fólico				
Recomendación para emergencias/ teléfono para emergencias				
Carnet prenatal completo				

**CREP**

## Programa Básico

SEGUNDA VISITA Y VISITAS SUBSIGUIENTES FECHA: / /	Edad gestacional – aprox. No de semanas		
	26sem	32sem	38sem
Examen Clínico para anaemia			
Ex Obst: estimación edad gestacional, altura uterina, latidos cardiacos fetales			
Presión arterial			
Peso Materno (sólo mujeres con bajo peso)			
Prueba orina para proteina (sólo nulíparas y/o pre-eclampsia previa)			
Suplementación Fe/ Acido Fólico			
Recomendación para emergencias			
Carnet prenatal completo			
TERCERA VISITA: agregar FECHA: / /			
Prueba Hemoglobina			
VDRL, ETS, VIH, Toxoplasmosis			
Toxoide tetánico (segunda dosis)			
Instrucciones para parto			
Recomendaciones para lactancia/anticoncepción			
CUARTA VISITA: agregar FECHA: / /			
Detección presentación podálica y derivación para versión cefálica externa			
Carnet prenatal completo, recomendar que sea llevado al hospital			

CREP

CREP

INTERVENCIONES

2005

### III. EL CONTEXTO

#### Condiciones iguales o diferentes?

**Se consideran varias actividades relacionadas a las intervenciones estudiadas:**

- **Tratamientos asociados**
- **Cuidado hospitalario**
- **Tratamiento de los efectos indeseables**

**Estas condiciones no son claramente distinguibles de las intervenciones administradas**

**Muy importante en caso de estudios no enmascarados**



## ENMASCARAMIENTO

→ **Ciego (blind, masked):** alguien (el participante, el clínico, el investigador) ignora quién recibe cuál intervención:

- Simple ciego: alguno de ellos no lo sabe
- Doble ciego: ninguno de ellos lo sabe

→ **Abierto (open):** los sujetos participantes y los investigadores y médicos tratantes conocen la intervención que recibe cada quien



## LISTA DE VERIFICACIÓN DE LAS INTERVENCIONES

- Basándose en la pregunta del estudio clínico, especifique los regímenes experimentales y de comparación (control)**
- Cree un sistema para la distribución y el mantenimiento del suministro de los regímenes**
- Identifique el origen de los regímenes y, si planea cegar a los pacientes y/o a los médicos, asegúrese de que no se los pueda diferenciar, ni a ellos ni a los recipientes correspondientes**

Dave Sackett



[www.crep.com.ar](http://www.crep.com.ar) / [www.crep@crep.com.ar](mailto:www.crep@crep.com.ar)

