

Intervenciones terapéuticas en Pediatría: ¿cuál es la calidad de la evidencia?

Mayor M.C. Salvador **Marín Beltrán**,* Mayor M.C. Noé **Martínez Morales**,*

Tte. Cor. M.C. Melchor **Sánchez Mendiola****

Hospital Central Militar. Ciudad de México

RESUMEN

Introducción. Los niveles de la evidencia científica en que se sustentan las intervenciones terapéuticas son variables, estimándose que de 20 a 80% de los tratamientos están basados en evidencia de calidad, dependiendo de la especialidad.

Objetivo. Determinar la calidad de la evidencia en tratamientos pediátricos.

Tipo de estudio. Prospectivo, observacional, descriptivo, transversal.

Material y métodos. Se revisaron de manera prospectiva expedientes clínicos de pacientes de las salas de Infectología Pediátrica, Pediatría Médica y Medicina Crítica Pediátrica, del Hospital Central Militar en la Ciudad de México. Se identificaron los diagnósticos primarios y las intervenciones terapéuticas primarias para el diagnóstico. Se investigaron las referencias originales relativas a las intervenciones, con bases en datos electrónicos (MEDLINE, Biblioteca Cochrane, Best Evidence), analizándose críticamente para determinar el nivel de evidencia y determinar la calidad de la recomendación.

Resultados. En 70% de las intervenciones existe evidencia científica de buena calidad, en 22% no hay datos concluyentes de que la intervención sea efectiva y en 8% la intervención no es benéfica e incluso podría ser perjudicial.

Conclusiones. En la mayoría de las intervenciones terapéuticas evaluadas en este estudio se documentó la existencia de evidencia científica que apoya su uso, lo que sugiere que los clínicos utilizan conocimiento médico actualizado para el manejo de los pacientes, aunque en la tercera parte de los casos se toman decisiones sin sustento experimental

Therapeutic interventions in Pediatric: Which is the quality of the evidence?

SUMMARY

Background. Therapeutic actions in medicine are based in scientific evidence in variable proportions. It has been estimated that 20 to 80% of therapeutic interventions are based on quality evidence, depending on the medical specialty.

Purpose. To determine the quality of evidence for therapeutic interventions in pediatric patients.

Study design. Observational, prospective, descriptive, cross-sectional study.

Methods. A prospective medical records review was conducted, of hospitalized children in the Department of Pediatrics (Infectology, Pediatric Intensive Care Unit, and General Pediatrics wards) at the Central Military Hospital in Mexico city. The primary diagnoses were identified for each patient, and the main therapeutic interventions for that specific diagnosis. A bibliographic search was carried out for the original investigations that supported the therapeutic interventions, in electronic databases (MEDLINE, Cochrane Library, Best Evidence), and then a critical appraisal of the relevant references was done, specifically to determine the level of scientific evidence and the grade of recommendation that supported each therapeutic intervention.

Results. Good quality scientific evidence was identified in 70% of the therapeutic interventions in this sample, in 22% there were no conclusive data regarding the effectiveness of the therapy, and in 8% of the cases the intervention was found to be not beneficial, even probably detrimental.

Conclusions. In the majority of therapeutic interventions evaluated in this sample of pediatric patients, good quality

* Residente de 2/o. año del Curso de Especialización y Residencia en Medicina Integral y de Urgencias, Escuela Militar de Graduados de Sanidad, México, D.F. ** Jefe del Departamento de Medicina Crítica Pediátrica, Hospital Central Militar, México, D.F.

Correspondencia:

Tte. Cor. M.C. Melchor Sánchez Mendiola

Depto. de Medicina Crítica Pediátrica. Hospital Central Militar, A.P. 35-561, Lomas de Sotelo, C.P. 11649 México, D.F.

Tel. 5557-3100 Ext. 1411, 1486. Fax: 5557-9743. Correo electrónico: melchor_sanchez@terra.com.mx

Recibido: Agosto 12, 2002.

Aceptado: Octubre 11, 2002.

sólido y que incluso pueden ocasionar perjuicio a los enfermos.

Palabras clave: medicina basada en evidencias, calidad de la atención médica, terapéutica pediátrica.

Introducción

La toma de decisiones clínicas en Medicina es la labor central del trabajador de la salud, ya que como resultado de dichas decisiones se determinan el abordaje diagnóstico, las intervenciones terapéuticas y, en última instancia, los desenlaces clínicos finales (muerte, calidad de vida) en los enfermos. Las decisiones diagnósticas y terapéuticas son las que con mayor frecuencia tenemos que realizar los médicos y son las más visibles en términos de costo, complejidad y resultados, por lo que cada vez con mayor frecuencia nuestras decisiones son cuestionadas y evaluadas para hacer más eficiente, eficaz y costo-efectivo el manejo de los enfermos en las instituciones de salud. Tradicionalmente, el principal sustento de las decisiones en Medicina ha sido una combinación del conocimiento adquirido en el entrenamiento formal en la escuela y en el postgrado, con la experiencia personal del médico, dejando a veces a un lado el producto de la investigación científica publicado en la literatura médica, sobre todo la investigación clínica en humanos realizada con rigor metodológico.¹ De tal manera que el “experto” en medicina clínica aparenta tener todas las respuestas y sus recomendaciones generalmente son seguidas sin cuestionarlas por el personal médico y de enfermería, así como los enfermos. Además, la educación médica continua tradicional ha probado ser insuficiente para integrar los productos de la investigación científica en la práctica médica de una manera eficaz y oportuna.²

En la última década ha surgido una manera de practicar y aprender la Medicina denominada “Medicina Basada en Evidencias” (MBE), que proporciona una serie de estrategias para utilizar el conocimiento de la producción científica mundial en biomedicina, combinado con lo que sabemos acerca de nuestros pacientes para tomar decisiones clínicas.^{3,4} Más de dos millones de documentos científicos se publican cada año; tomando en cuenta sólo la literatura en pediatría general se requeriría leer por lo menos cinco artículos de investigación original publicados en revistas médicas cada día los 365 días del año.⁵ A pesar de que algunos médicos sienten que aplican la evidencia científica más reciente en el cuidado de sus pacientes, hay bastante información que demuestra que esto no es así. Existen lagunas entre la confirmación de que los tratamientos o las pruebas diagnósticas son útiles y la interiorización del conocimiento concreto y

evidence was identified to support the interventions, these data suggest that clinicians use current medical knowledge to manage ill hospitalized children. In a significant portion of patients, decisions are made without solid experimental evidence, and some therapeutic interventions that have been shown in the literature to cause more harm than good, still continue to be used.

Kew words: Evidence-based medicine, quality of health care, pediatric therapeutics.

su verdadero significado para la práctica en la mente del clínico; algunas terapias no efectivas continúan usándose a pesar de que hay evidencia documentada de que no tienen un efecto clínico beneficioso.²

La Medicina Basada en Evidencias (MBE) se define como “el uso cuidadoso y prudente de la mejor evidencia disponible de la investigación clínica en el manejo de pacientes individuales”.^{1,4} La frase “Medicina Basada en Evidencias” fue propuesta por un grupo de médicos en la Universidad de McMaster en Hamilton, Ontario, Canadá, a principios de los 90, aunque puede argumentarse que su origen filosófico data de mediados del siglo XIX.^{2,4,6} Los pasos para la práctica de la Medicina basada en evidencias son los siguientes:

- Formular una pregunta clínica clara acerca del problema del paciente.
- Buscar en la literatura la mejor evidencia.
- Evaluar la evidencia disponible por su validez y utilidad.
- Aplicar la evidencia en la práctica clínica.
- Evaluar el funcionamiento propio como practicante de la MBE.^{1,4}

De la secuencia de pasos de la MBE se desprende que el médico debe utilizar, de manera sistematizada, la mejor evidencia científica para la toma de decisiones en pacientes individuales, proceso que implica la revisión exhaustiva de la literatura médica reciente para mejorar la calidad de las decisiones terapéuticas, y por ende, incrementar la probabilidad de que el resultado clínico sea benéfico para el enfermo. Una de las objeciones más frecuentes que se plantean para la práctica cotidiana de la MBE es la aparente poca cantidad de evidencia científica de calidad para la mayoría de las intervenciones en Medicina. La oficina de Evaluación Tecnológica del Congreso de los Estados Unidos publicó un reporte en 1978 que afirmaba que solamente de 10 a 20% de los procedimientos utilizados en la práctica clínica estaban basados en evidencia científica.^{4,7} La afirmación de que las decisiones médicas están basadas en evidencia en sólo 10 a 20% data de 1976 cuando el Dr. Kerr, un distinguido epidemiólogo, en Wellington, Nueva Zelanda, sugirió que sólo de 15 a 20% de las intervenciones terapéuticas estaban apoyadas en evidencia científica, en ese momento el Dr. Archie Cochrane, epidemiólogo inglés en cuyo honor se bautizó a la Colaboración Cochrane, lo interrumpió diciendo “...Kerr,

eres un maldito mentiroso, tú sabes que no es más de 10%”⁸. Afortunadamente, este estado de cosas está cambiando rápidamente, con el gran incremento en publicaciones de investigación original tipo ensayos controlados con asignación al azar, así como revisiones sistemáticas de la literatura. Actualmente se estima que un rango de 20 a 80% de las intervenciones terapéuticas están basadas en evidencia científica de calidad en varias especialidades, tales como: Oncología,⁹ Hematología,¹⁰ Psiquiatría,¹¹ Cirugía general,¹² Dermatología,¹³ Cirugía pediátrica,¹⁴ Medicina Interna,¹⁵ Anestesiología.¹⁶ La información publicada sobre esta temática es escasa en las bases de datos disponibles en el área de la Pediatría.

En las últimas décadas han sido propuestos varios esquemas de evaluación de la calidad de la evidencia científica en Medicina, graduándola de acuerdo con el diseño del trabajo de investigación, manejando como premisa fundamental que la validez interna y, por tanto, la calidad de la evidencia científica, será mayor en tanto con más rigor se aplique el método científico y se utilicen diseños de investigación clínica que tiendan a disminuir los sesgos de manera importante. El esquema que tradicionalmente se considera el primero en este género es el que fue elaborado por la Fuerza de Trabajo Canadiense para determinar la validez del examen clínico periódico,¹⁷ que ha inspirado una gran cantidad de escalas, siendo una de las más importantes y difundidas la de la Agency for Health Care Research and Quality de los Estados Unidos de Norteamérica para la Guía de Servicios Preventivos de Salud, documento que está disponible a través de Internet.¹⁸ La Fuerza de Trabajo Canadiense generó los llamados “Niveles de Evidencia” para graduar la información científica publicada sobre el examen de salud periódico, basando sus niveles de evidencia en el diseño y calidad metodológica de los estudios individuales.¹⁷ En las guías para jerarquizar la evidencia científica se deben considerar juiciosamente la generalización, aplicabilidad, consistencia e impacto clínico de la evidencia. La calidad de la evidencia provista por un estudio está dada principalmente por ¿qué tan bien fue diseñado? y ¿cómo fue realizado?, de tal manera que una manera de jerarquizar los diferentes tipos de estudio, de mayor a menor fuerza, es como sigue: revisiones sistemáticas y metaanálisis de estudios controlados con asignación al azar, estudios controlados con asignación al azar, estudios controlados no aleatorizados, estudios de cohortes, estudios de casos y testigos, series de casos, reportes de casos, reportes y opiniones de autoridades, investigación en animales y, por último, investigación *in vitro* (Figura 1).¹⁹ En la escala utilizada en la MBE los estudios controlados, prospectivos, aleatorizados (especialmente doble ciego) proveen el mayor nivel de evidencia para realizar o no intervenciones terapéuticas (estándar de oro).^{1,4} Para encontrar la mejor evidencia disponible se utilizan diversas bases de datos, en las que destacan: MEDLINE (la base de datos bibliográficos más importante y usada en la práctica médica, elaborada por la National Library of Medicine de los EUA) y la Biblioteca Cochrane, que incluye revisiones sistemáticas de estudios controlados aleatorizados.^{1,4}

Una vez determinada la calidad de evidencia de un tipo de estudio, se incorpora ésta a la práctica clínica por medio de grados de recomendación, que son comúnmente de tres a cuatro. El sistema de graduación está diseñado para responder a las preguntas de efectividad de una intervención y se convierte en una guía útil para transferir un estudio científico a la práctica clínica.¹⁹ Habitualmente se establece una clasificación en la que se recomienda la intervención de manera contundente hasta el grado de no recomendarla por ser potencialmente peligrosa, de manera progresiva y de mayor a menor grado de recomendación, utilizando el alfabeto o una escala numérica.¹⁷ El médico que atiende al enfermo debe utilizar la información presentada con esta metodología, para tener un panorama claro del sustento científico que apoya o no la intervención terapéutica o la prueba diagnóstica, y así tomar en conjunto con el paciente, la decisión que tenga mayor probabilidad de producir un beneficio y que sea adecuada a la realidad del entorno clínico, económico y social, así como a las preferencias individuales del enfermo.

El presente estudio se realizó para identificar la calidad de la evidencia y los grados de recomendación, de una muestra de intervenciones terapéuticas en el área de la Pediatría, para determinar de una manera más precisa este componente de la toma de decisiones clínicas en pacientes en edad pediátrica.

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, descriptivo y transversal, en el Área de Pediatría del Hospital Central Militar, en la Ciudad de México, D.F. Se llevó a cabo revisando los expedientes clínicos de pacientes admitidos en alguna de las salas de Pediatría, eligiéndose para este trabajo los servicios de Infectología Pediátrica, Pediatría Médica y Medicina Crítica Pediátrica (Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría, UTIP). Se seleccionaron los expedientes clínicos de pacientes que ingresaron del 12 al 31 de octubre del 2001 en la Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría, del 1 al 30 de noviembre de 2001 en la Sala de Pediatría Médica y del 1 al 5 de diciembre en la Sala de Infectología Pediátrica. De cada expediente se identificaron los siguientes datos: el diagnóstico de hospitalización principal o primario, el tratamiento principal para ese diagnóstico y diversos datos sobre la evolución hospitalaria del enfermo, en una hoja de recolección de datos diseñada para tal fin. La elección y definición de los diagnósticos primarios y sus tratamientos fueron evaluadas por consenso por los investigadores principales y dos especialistas en Pediatría del hospital.

Posteriormente, se efectuó una búsqueda en las bases de datos electrónicas de información biomédica, para identificar la evidencia científica publicada que sustentara las intervenciones terapéuticas identificadas. Los investigadores principales, después de ser adiestrados en las estrategias más adecuadas para obtener información de las bases de datos, realizaron la búsqueda de las referencias en MEDLINE, la

Biblioteca Cochrane y Best Evidence, a través de la interfaz que provee la compañía OVID Technologies, Inc. El personal médico del Hospital Central Militar tiene acceso por suscripción institucional al paquete intermedio que ofrece OVID, que incluye, entre otras cosas, la base de datos MEDLINE, así como Evidence Based Medicine Reviews (Base de Datos de Revisiones Sistemáticas Cochrane, Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad, Registro de Ensayos Controlados Cochrane, y el texto completo de las revistas Evidence Based Medicine, y American College of Physicians Journal Club), y varias revistas de las más importantes en medicina en texto completo. La búsqueda de documentos se realizó en las bases de datos mencionadas de enero de 1990 a abril del 2002, para detectar los mejores y más recientes estudios con resultados estadística y/o clínicamente significativos que apoyaran la intervención terapéutica para el diagnóstico primario establecidos por los investigadores. Se utilizaron términos MeSH (Medical Subject Heading) del vocabulario controlado de la National Library of Medicine de EUA, así como los operadores booleanos para la recolección eficiente de la información en las bases de datos. La búsqueda se realizó de acuerdo con estrategias validadas para encontrar evidencia de calidad en intervenciones terapéuticas.²⁰ Las referencias identificadas como potencialmente útiles fueron evaluadas por los investigadores, hasta identificar los artículos que fueran directamente relevantes para la pregunta clínica específica de terapéutica, resolviendo las diferencias por consenso. Los artículos relevantes se obtuvieron de texto completo, y fueron evaluados críticamente de acuerdo con los lineamientos propuestos por la Fuerza de Trabajo de Medicina Basada en Evidencia en la serie de publicaciones "Users' Guides to the Medical Literature", publicada en la revista JAMA⁴ y disponibles gratuitamente en Internet (<http://www.cche.net/usersguides/main.asp>), que actualmente son consideradas como el estándar de oro mundial para evaluar críticamente las publicaciones científicas en Medicina. Una vez evaluados los artículos, la evidencia existente para cada una de las intervenciones terapéuticas fue clasificada según el esquema de la Fuerza de Trabajo Canadiense⁷ de acuerdo con el nivel de evidencia, y con base en dicho nivel, se estableció el grado de recomendación para esa intervención (*Cuadro 1*).

Se tabularon los datos para describir el diagnóstico primario, la intervención terapéutica principal, y anotar el nivel de evidencia para cada intervención, así como el grado de recomendación. Se analizaron los datos por cada uno de los servicios estudiados, Terapia Intensiva, Pediatría Médica e Infectología Pediátrica, y, posteriormente, se sumaron para evaluar la información en su totalidad, mostrando la información en porcentajes. Se utilizó la prueba exacta de Fisher, bilateral, para la comparación de las variables categóricas, considerándose como estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

Resultados

Se recolectaron de forma prospectiva 62 expedientes de pacientes pediátricos, 31 del sexo femenino (50%) y 31 del sexo masculino (50%), con un rango de edad de dos días a

14 años, con una media de edad de 3.7 años (desviación estándar de 3.7). Doce pacientes estaban hospitalizados en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, 38 en la Sala de Pediatría Médica y 12 en Infectología Pediátrica. En los cuadros 2, 3 y 4 se listan los diagnósticos principales, la intervención principal para cada uno de ellos, la referencia bibliográfica, el nivel de evidencia y el grado de recomendación para cada una de las intervenciones aplicadas.

Con base en los datos obtenidos de los 62 expedientes clínicos se encontraron 42 padecimientos distintos y para esos diagnósticos se identificaron 64 diferentes intervenciones terapéuticas. Se encontraron los siguientes niveles de evidencia para las 64 intervenciones terapéuticas estudiadas: 43 intervenciones con nivel I (67%), tres intervenciones con nivel II-1 (5%), cinco intervenciones con nivel II-2 (8%), seis intervenciones con nivel II-3 (9%) y siete intervenciones con nivel III (11%) (*Figura 2*). El grado de recomendación para los niveles de evidencia encontrados es como sigue: 36 intervenciones con grado A (56%), nueve intervenciones con grado B (14%), 12 intervenciones con grado C (19%), dos intervenciones con grado D (3%), cinco intervenciones con grado E (8%) (*Figura 3*).

Los resultados, de acuerdo con la sala estudiada, fueron como sigue: en la UTIP se encontraron 11 diagnósticos diferentes y se realizaron 21 intervenciones distintas, hallándose los siguientes niveles de evidencia: 15 intervenciones con nivel I (71%), tres intervenciones con nivel II-1 (14%), una intervención con nivel II-2 (5%), dos intervenciones con nivel II-3 (10%) y cero intervenciones con nivel III (0%) (*Figura 4*). El grado de recomendación para los niveles de evidencia encontrados en la UTIP fue: 12 intervenciones con grado A (57%), cinco intervenciones con grado B (24%), tres intervenciones con grado C (14%), cero intervenciones con grado D (0%) y una intervención grado E (5%) (*Figura 5*). En la Sala de Pediatría Médica se encontraron 26 diagnósticos diferentes y se realizaron 36 intervenciones distintas, hallándose los siguientes niveles de evidencia: 22 intervenciones con nivel I (62%), una intervención con nivel II-1 (3%), tres intervenciones con nivel II-2 (8%), tres intervenciones con nivel II-3 (8%) y siete intervenciones con nivel III (19%) (*Figura 6*). El grado de recomendación para los niveles de evidencia encontrados en la sala de Pediatría Médica es como sigue: 19 intervenciones con grado A (53%), tres intervenciones con grado B (8%), nueve intervenciones con grado C (25%), una intervención con grado D (3%) y cuatro intervenciones con grado E (11%) (*Figura 7*). En la Sala de Infectología de Pediatría se encontraron cinco diagnósticos diferentes y se realizaron siete intervenciones distintas, hallándose los siguientes niveles de evidencia: seis intervenciones con nivel I (86%), cero intervenciones con nivel II-1 (0%), una intervención con nivel II-2 (14%), y cero intervenciones con nivel II-3 y nivel III (0%) (*Figura 8*). El grado de recomendación para los niveles de evidencia encontrados en la sala de Infectología Pediátrica fue: cinco intervenciones con grado A (72%), una intervención con grado B (14%), cero intervenciones con grado C (0%), y una

intervención con grado D (14%) (*Figura 9*). Las comparaciones entre los tres grupos de pacientes de las diferentes salas, en cuanto al nivel de evidencia y grado de recomendación, no mostraron diferencias estadísticamente significativas al analizarse con la prueba exacta de Fisher.

Definiendo como intervención terapéutica basada en evidencia a aquella que tenga un grado de recomendación A o B, de manera similar a como lo han publicado diversos auto-

res como Galloway,¹⁰ Howes¹² y Michaud,¹⁵ podemos decir que 45 intervenciones corresponden a esta categoría (70%). Por otra parte, si consideramos a aquellas intervenciones con un grado de las recomendaciones C, D o E, como intervenciones terapéuticas no basadas en evidencia, corresponden a esta categoría 19 intervenciones (30%) (*Figuras 9 y 10*).

Discusión

Uno de los grandes retos en el área de la atención a la salud es decidir cuándo cambiar nuestras prácticas en cuanto al tratamiento de un paciente determinado. Existe en la actualidad literatura médica muy abundante, pero ésta debe ser cuidadosamente evaluada antes que nos lleve a tomar decisiones que pudieran no beneficiar o incluso perjudicar a los pacientes. La toma de decisiones en la práctica clínica diaria es difícil de llevar a cabo de una manera explícita, y requiere tomar en cuenta una amplia variedad de factores individuales, biológicos, económicos y sociales. Durante nuestro trabajo hospitalario hemos escuchado los siguientes comentarios: “la Medicina Basada en Evidencias es una receta de cocina”, “los principios de MBE ya forman las bases de mi práctica cotidiana”, o bien, “es imposible introducirla en mi práctica clínica, no tengo tiempo y no vale la pena el esfuerzo”. Todos estos argumentos y otros más han sido ampliamente analizados en muchas publicaciones,^{1,4} el consenso actual es que el uso de la evidencia científica en la práctica de la Medicina debe utilizarse para mejorar la calidad de la práctica clínica.^{4,6} Muchas organizaciones científicas, educativas, académicas y gubernamentales de los países

Cuadro 1. Niveles de evidencia.

I	Evidencia obtenida de al menos un estudio controlado aleatorizado de buena calidad.
II-1	Evidencia obtenida de estudios controlados bien diseñados sin aleatorización.
II-2	Evidencia obtenida de estudios cohortes o de casos y testigos bien diseñados, de preferencia por más de un grupo o centro de investigación.
II-3	Evidencia obtenida de series de casos con o sin la intervención. O bien, resultados dramáticos de experimentos no controlados (como los resultados obtenidos con la introducción de la penicilina en los 40).
III	Opiniones de expertos basados en su experiencia clínica. Estudios descriptivos y reportes de casos.

Grados de recomendación

A	Existe evidencia contundente para apoyar la intervención.
B	Existe buena evidencia para apoyar la intervención.
C	Existe insuficiente evidencia para recomendar o no una intervención en un grupo dado, pero posiblemente pudiera aplicarse a otros grupos.
D	Existe buena evidencia para excluir la intervención.
E	Existe evidencia contundente para rechazar la intervención.

Cuadro 2. Diagnósticos primarios e intervenciones terapéuticas evaluadas en la Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría, con anotación de las referencias bibliográficas, el nivel de calidad de la evidencia y el grado de recomendación.

No.	Diagnóstico principal	Intervenciones terapéuticas	Nivel	Grado
1	Displasia broncopulmonar	Dexametasona sistémica ³³ Furosemida sistémica ²⁵ Salbutamol inhalado ²⁶	I I I	B A B
2	Insuficiencia cardiaca secundaria a canal aurículo-ventricular completo	Furosemida sistémica ^{31,34} Captopril ^{31,32} Digoxina ^{31,35}	II-1 I I	B A A
3	Ependimoma	Resección de ependimoma ³⁶	II-3	B
4	Persistencia del conducto arterioso	Indometacina ³⁷	I	A
5	Meningitis por <i>Streptococcus pneumoniae</i>	Ceftriaxona ³⁸ Dexametasona ³⁹	I I	A A
6	Status epiléptico	Ácido valproico ⁴⁰ Diazepam ²⁷ Fenobarbital ²⁸	I I I	A A A
7	Bacteremia oculta	Ceftriaxona ²⁹ Amikacina ²⁹	II-1 II-1	C C
8	Insuficiencia cardiaca	Captopril ^{31,32} Espironolactona ³⁰ Digoxina ^{31,32}	I I I	A A A
9	Recién nacido pretérmino hipotrófico con desnutrición	Zinc ⁴¹ Vitaminas A, C, D ⁴²	I II-2	A B
10	Neumotórax espontáneo	Hiperoxigenación ⁴³	II-3	C
11	Insuficiencia renal aguda	Dopamina ⁴⁴	I	E
12	Sepsis por <i>Candida</i>	Anfotericina B ⁴⁵	I	A

Cuadro 3. Diagnósticos primarios e intervenciones terapéuticas evaluadas en la Sala de Pediatría Médica, con anotación de las referencias bibliográficas, el nivel de calidad de la evidencia y el grado de recomendación.

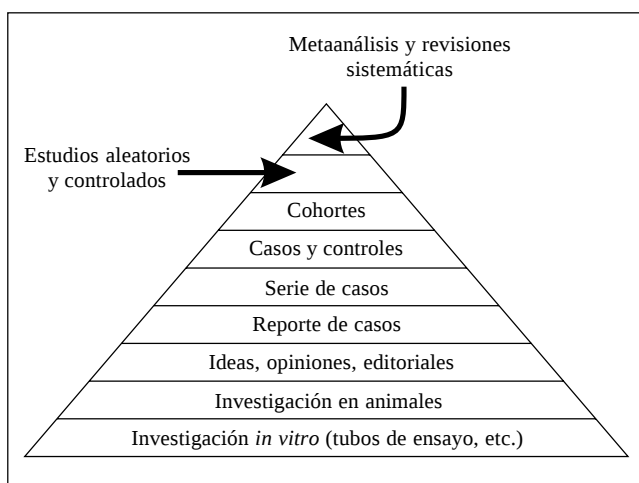
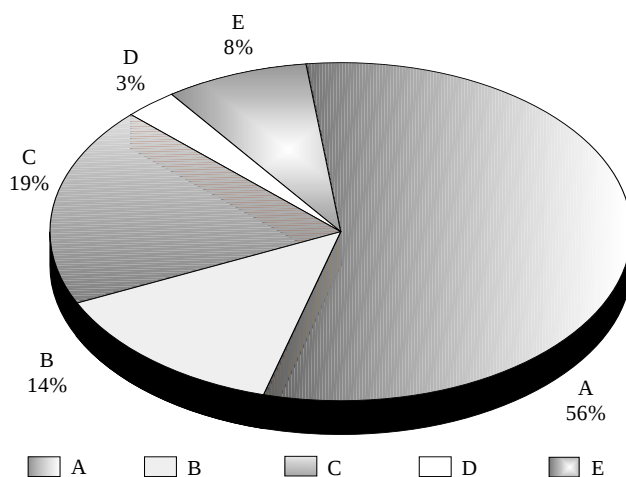
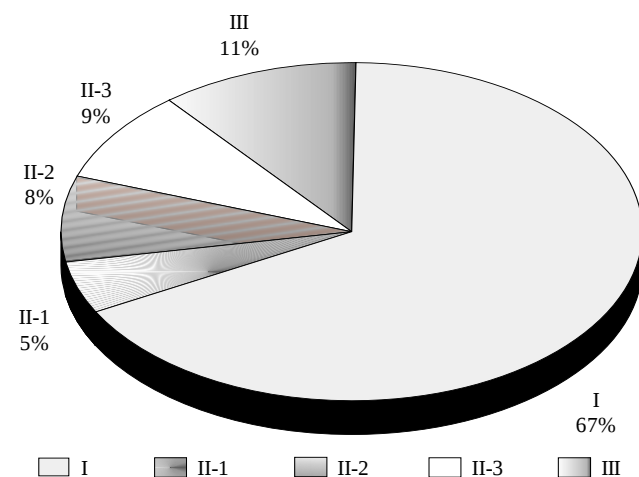
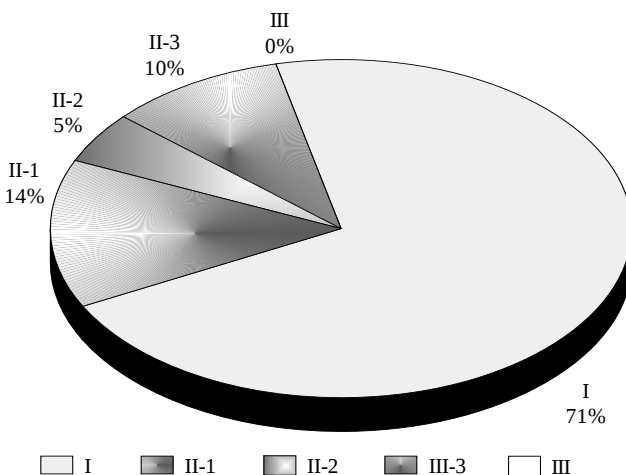
1	Infección de vías aéreas superiores	Ceftriaxona ⁴⁸	II-2	C
	Síndrome mieloproliferativo			
2	Asma	Salbutamol ⁴⁹	I	A
3	Crisis convulsivas febriles	Diacepam ²⁷	I	A
4	Leucemia linfocítica aguda	Amoxicilina/clavulanato ⁵⁰	I	A
	Otitis media aguda			
5	Púrpura Henoch-Schonlein	Metilprednisolona ⁵¹	II-3	B
6	Insuficiencia cardíaca congestiva	Digoxina ^{31,32}	I	A
		Espironolactona ³⁰	I	A
7	Hiponatremia	Reposición de sodio ⁵²	III	D
8	Dermatitis del pañal	Oxido de zinc ⁴⁶	III	C
		Hidrocortisona ⁴⁶	III	C
9	Asma	Salbutamol ⁴⁹	I	A
		Metilprednisolona ⁴⁷	I	A
10	Trastorno depresivo mayor	Imipramina ⁵³	I	E
11	Síndrome nefrótico	Prednisona ⁵⁴	I	A
12	Policontundido. Heridas en piel cabelluda	Paracetamol ⁵⁵	I	A
13	Síndrome nefrótico	Prednisona ⁵⁴	I	A
14	Leucemia linfocítica aguda	Ceftriaxona ³⁸	I	A
		Ciclofosfamida ²²	I	A
		6-Mercaptopurina ²²	I	A
15	Hipotiroidismo	Levotiroxina ⁵⁶	II-2	A
16	Amigdalitis crónica	Amigdalectomía ⁵⁷	II-3	C
17	Retinoblastoma	Excisión quirúrgica ⁵⁸	III	C
18	Crisis convulsivas complejas	Ácido valproico ²⁴	I	A
19	Asma	Salbutamol ⁴⁹	I	A
		Metilprednisolona ⁴⁷	I	A
20	Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)	Cisaprida ²³	I	E
21	Hemangioma hemifacial	Láser ⁵⁹	III	C
22	Asma	Salbutamol ⁴⁹	I	A
23	ERGE	Cisaprida ²³	I	E
24	ERGE	Cisaprida ²³	I	E
25	Púrpura de Henoch-Schonlein	Metilprednisolona ⁵¹	II-3	B
26	ERGE	Cisaprida ²³	I	E
27	Hipotiroidismo	Levotiroxina ¹²	II-2	A
28	Trastorno de ansiedad	Imipramina ⁵³	I	E
29	Crisis de ausencia	Ácido valproico ²⁴	I	A
30	Osteosarcoma metastásico	Ifosfamida ⁶⁰	III	C
31	Leucemia linfocítica aguda	Prednisona ²²	I	A
		Vincristina ¹²	I	A
		Daunorrubicina ¹²	I	A
		L-Asparaginasa ¹²	I	A
32	Diabetes insípida central	Desmopresina ⁶¹	III	C
33	Anemia por deficiencia de hierro	Sulfato ferroso ⁶²	I	A
34	Persistencia del conducto arterioso	Cardiología intervencionista (colocación de coil) ⁶³	II-2	A
35	Insuficiencia cardíaca congestiva	Digoxina ^{31,35}	I	A
36	Insuficiencia cardíaca congestiva	Digoxina ^{31,35}	I	A
		Furosemida ^{31,34}	II-1	B
37	Púrpura trombocitopénica idiopática	Gammaglobulina intravenosa ⁶⁴	II-3	B
38	Moniliasis escrotal	Nistatina oral ⁶⁵	I	E
39	Leucemia mieloblástica aguda			
	Infección de vías urinarias recurrente	Trimetoprim con sulfametoxazol ⁶⁶	I	C

desarrollados y algunos en vías de desarrollo han incorporado el enfoque del manejo de información biomédica fundamentado en los principios de la MBE, como un elemento consustancial a la calidad de la práctica médica, reconociendo

que el proceso tiene limitaciones y dificultades, pero que el ser humano enfermo y la sociedad merecen y exigen de la comunidad médica la mejor atención médica posible con los recursos disponibles.^{1,4}

Cuadro 4. Diagnósticos primarios e intervenciones terapéuticas evaluadas en la Sala de Infectología Pediátrica, con anotación de las referencias bibliográficas, el nivel de calidad de la evidencia y el grado de recomendación.

1	Otitis media crónica supurada	Ceftriaxona ²¹	I	A
		Ciprofloxacina ótica ²¹	I	A
2	Diarrea aguda	Hidratación parenteral ³⁶	I	A
3	Diarrea aguda	Hidratación parenteral ³⁶	I	A
4	Diarrea aguda	Hidratación parenteral ³⁶	I	A
5	Diarrea aguda	Hidratación parenteral ³⁶	I	A
6	Diarrea aguda	Hidratación parenteral ³⁶	I	A
7	Neumonía bacteriana	Penicilina sódica cristalina ⁶⁸	I	A
8	Croup viral	Adrenalina ⁶⁹	II-2	C
		Dexametasona ⁶⁷	I	A
9	Otitis media crónica	Ceftriaxona ²¹	I	A
10	Infección vías urinarias	Trimetoprim/Sulfametoxazol ⁶⁶	I	C
11	Neumonía bacteriana	Penicilina sódica cristalina ⁶⁸	I	A

**Figura 1.** Pirámide de la evidencia clínica.**Figura 3.** Grado de recomendación para todas las intervenciones terapéuticas estudiadas en tres servicios del área de pediatría (UTIP, Pediatría Médica e Infectología Pediátrica).**Figura 2.** Niveles de Evidencia para todas las intervenciones terapéuticas estudiadas en tres servicios del área de pediatría (UTIP, Pediatría Médica e Infectología Pediátrica).**Figura 4.** Niveles de evidencia para las intervenciones terapéuticas en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP).

En este estudio mostramos que no todas las intervenciones que se realizan en pacientes pediátricos en el Hospital Central Militar están basadas en evidencia científica de cali-

dad, ya que algunas de ellas se originaron en costumbres y práctica clínica estándar, transmitiéndose de generación en generación de manera verbal y por imitación, perdiéndose

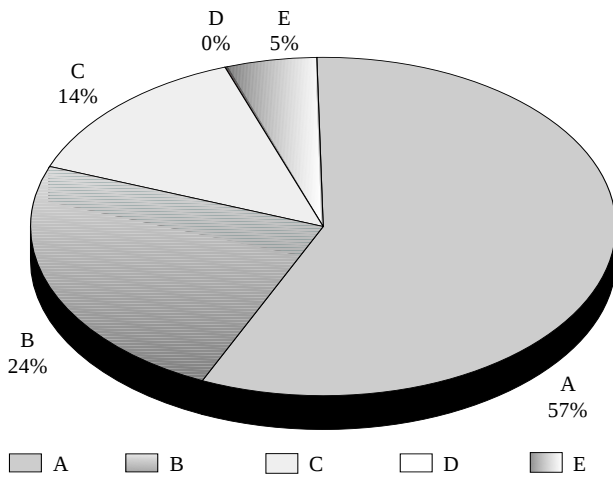


Figura 5. Grados de recomendación para las intervenciones terapéuticas en la Unidad de Terapia Intensiva de Pediatría (UTIP).

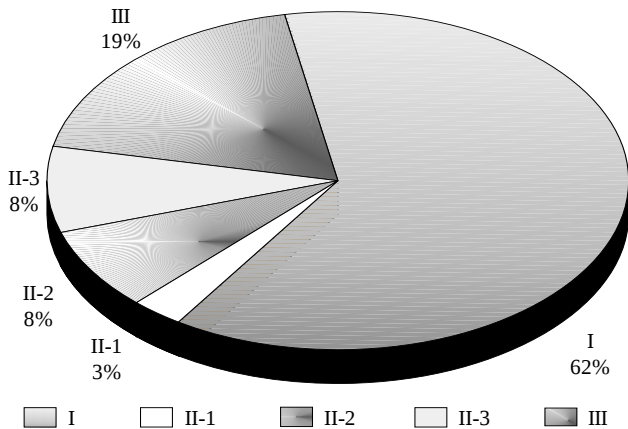


Figura 6. Niveles de evidencia para las intervenciones en la Sala de Pediatría Médica.

de los estudios bien diseñados son sobre el uso de antibióticos en enfermedades infecciosas o quimioterapia en pacientes con padecimientos oncológicos.²¹⁻²³ Se ha reportado que los padecimientos poco comunes o quirúrgicos reportan en su mayoría datos observacionales, series de casos u opiniones de expertos. La mayor parte de las intervenciones terapéuticas evaluadas en la práctica clínica y en este estudio son las prescripciones de medicamentos. Es importante enfatizar que al decir que existe efectividad en un tratamiento, no abarcamos el panorama completo del mismo (humanismo, ética, trabajo en equipo, recursos materiales y humanos, etc.), hay que señalar que la ausencia de evidencia no significa evidencia de ineffectividad y sólo podemos decir que se requieren realizar más estudios.

Nuestro estudio se limitó a la búsqueda de intervenciones principales, pero se requieren estudiar todas las acciones clí-

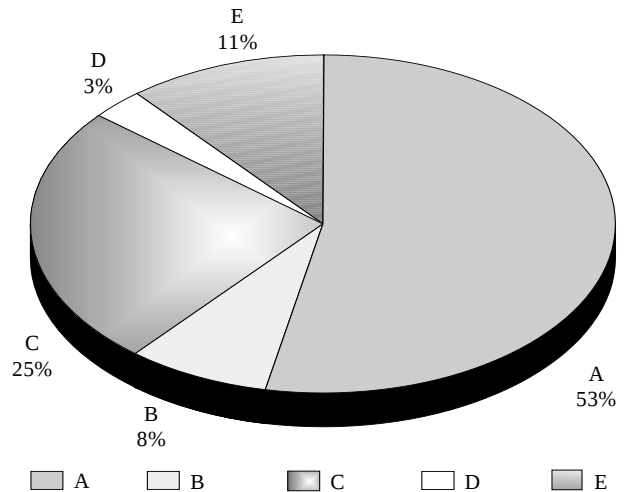


Figura 7. Grados de recomendación para las intervenciones en la Sala de Pediatría Médica.

con el paso del tiempo la información precisa que generó esa línea de conducta terapéutica. Actualmente, los médicos debemos buscar en la literatura estudios de calidad que demuestren la eficacia de los tratamientos que damos a nuestros pacientes, no sólo conformarnos con lo que nos dicen los colegas, maestros o especialistas en la materia, o lo que leemos en libros de texto tradicionales y en la publicidad de las compañías farmacéuticas, ya que esto puede proporcionarnos información incompleta, no actualizada o sesgada.^{1,4} Frecuentemente nos encontramos con que la mejor evidencia disponible no es la mejor evidencia posible. La calidad de la evidencia puede variar desde metaanálisis de estudios bien realizados a opiniones personales de "expertos" en una materia y, desafortunadamente, los metaanálisis y estudios controlados aleatorizados son escasos en algunas áreas de la Medicina, y los estudios que existen no nos aportan evidencia directamente aplicable a nuestros pacientes. El incremento de estudios prospectivos controlados aleatorizados en los últimos años generan la necesidad de apoyar la práctica clínica utilizándolos de manera eficiente y oportuna, muchos

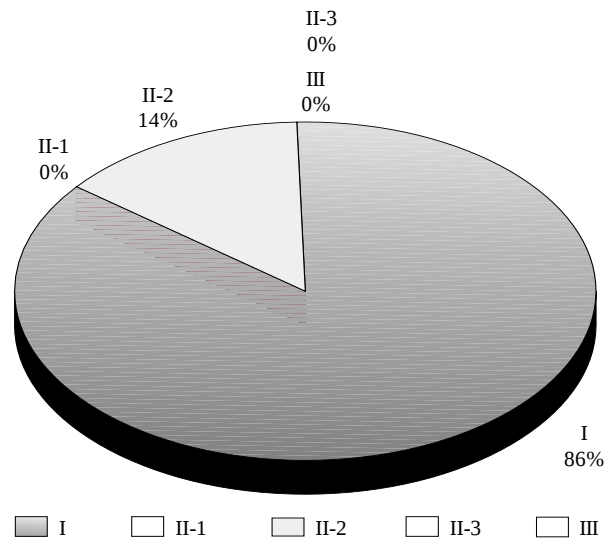


Figura 8. Niveles de evidencia para las intervenciones en la Sala de Infectología Pediátrica.

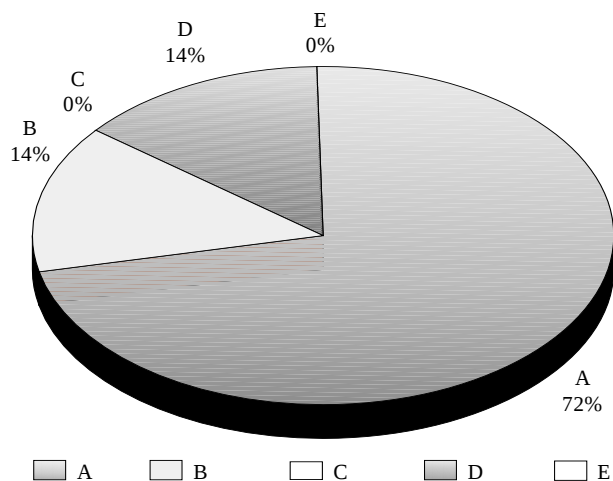


Figura 9. Grados de recomendación para las intervenciones terapéuticas en la sala de Infectología Pediátrica.

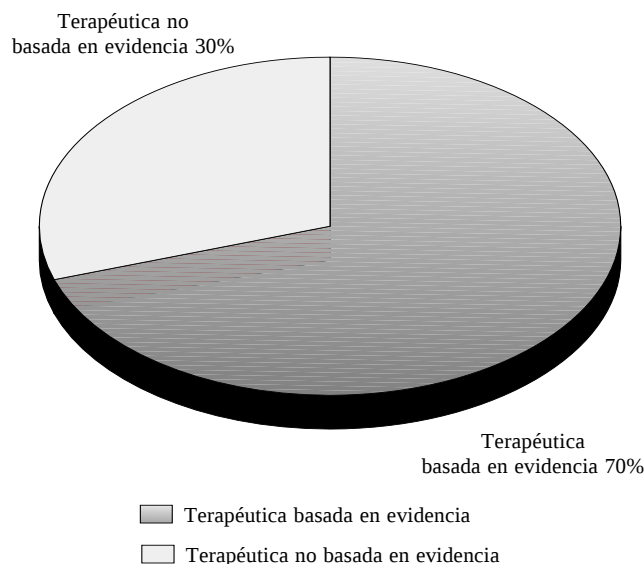


Figura 10. Intervenciones basadas en evidencia en las Salas de Pediatría Médica, Terapia Intensiva e Infectología Pediátrica en el Hospital Central Militar.

dencia de no efectividad y de posible daño al paciente. Los diversos estudios realizados en cuanto a la calidad de la evidencia en otros centros hospitalarios y en otras especialidades,^{5,9-14,24} demuestran que de 20 a 80% de las intervenciones terapéuticas utilizadas están basadas en evidencia científica de calidad, en este trabajo encontramos que en el área de Pediatría de nuestro hospital tenemos aproximadamente 70% de intervenciones terapéuticas basadas en evidencia. Es muy importante hacer notar que en 8% de las intervenciones identificadas en este estudio, se ha demostrado en estudios científicos de calidad que la intervención no es útil o, peor aún, que puede producir daño al paciente, y que a pesar de ello las seguimos aplicando, por lo que debemos hacer un examen de conciencia y reflexionar para definir qué intervenciones de nuestro arsenal terapéutico debemos seguir utilizando, y cuáles no, con base en consideraciones de sustento científico y calidad de la evidencia, así como de costo-efectividad y disponibilidad en nuestro entorno de trabajo. Los resultados de esta investigación muestran que la mayoría de las decisiones clínicas sobre procedimientos terapéuticos en pediatría realizadas en nuestro medio, están basadas en evidencia científica. Prácticamente no existen publicaciones en la literatura disponible relacionadas con la base de evidencias en la práctica pediátrica, a diferencia de otras especialidades como Medicina Interna, Medicina General, Hematología, Dermatología, etc., como fue comentado en la Introducción,^{9,10,13,15} pero las proporciones de intervenciones basadas en evidencia son similares a algunas de las citadas referencias.

Sólo pudimos localizar dos citas relevantes a la proporción de intervenciones basadas en evidencia en Pediatría, la primera por el Dr. John Sinclair, de la Universidad de McMaster en Canadá, y la segunda por el Dr. Rudolf y colaboradores del Reino Unido.⁷ El trabajo del Dr. Sinclair sólo está publicado en forma de resumen (Pediatr Res 1998; 43:168A), no parece haber sido publicado aún en la literatura con arbitraje, por lo que no es posible analizar con detalle su metodología y resultados para establecer comparaciones con el presente estudio; se trata de una revisión retrospectiva de expedientes clínicos, de todos los ingresos a una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales durante el mes de diciembre de 1996, de los 68 ingresos, 34% de las intervenciones primarias estaban basadas en evidencia nivel I, 62% en nivel II, y sólo 4% en evidencia nivel III, concluyendo que el manejo de 96% de sus diagnósticos primarios estaba basado en evidencia sólida (niveles I y II). Este estudio tiene algunas diferencias importantes con el presente trabajo que ameritan consideración, en primer lugar se trata de una revisión retrospectiva, lo que hace imposible discutir los diagnósticos y manejos primarios con el paciente aún hospitalizado; en segundo lugar, se trata sólo de pacientes recién nacidos de Terapia Intensiva, población seleccionada que es motivo de un porcentaje muy importante de la investigación clínica en Pediatría, por lo que existe mayor cantidad de ensayos controlados con asignación al azar que en otras ramas de la Pediatría; por último, llama la atención el alto porcen-

taje de intervenciones con evidencia, a diferencia de las demás publicaciones en otras especialidades, incluyendo el presente trabajo, habrá que esperar a que aparezca publicado el reporte completo para analizarlo críticamente, ya que no están descritos en el resumen los diagnósticos e intervenciones terapéuticas individuales, ni la estrategia de búsqueda y bases de datos consultadas, como en nuestra investigación. El segundo trabajo del área pediátrica es un estudio muy bien realizado sobre la evidencia que sustenta la práctica pediátrica de atención primaria en la comunidad en diversas clínicas del Reino Unido,⁷ los autores encontraron que de 1,149 acciones clínicas, existía buena evidencia de por lo menos un ensayo controlado aleatorizado para 39.9% de las mismas, evidencia convincente no experimental para 7%, evidencia no concluyente para 25.4%, evidencia de no efectividad para 0.2%, y no encontraron evidencia de ningún tipo para 27.5%; a diferencia del presente trabajo, la población estudiada fueron pacientes pediátricos ambulatorios, en diversas instituciones y lugares geográficos, utilizando una escala diferente de graduación de calidad de la evidencia, y tal vez la diferencia más importante fue que no se restringió este estudio a intervenciones terapéuticas, sino que incluyó varios tipos de acciones clínicas, diagnósticas, preventivas, de promoción de la salud y otras, lo que motiva que el panorama ofrecido sea más amplio que el de nuestro trabajo, que sólo se restringió a tratamiento. En el estudio del Dr. Rudolf llama la atención que para un poco más de la cuarta parte de las acciones no se identificó evidencia de ningún tipo, lo que pudiera deberse a que estudiaron diversos tipos de actos clínicos, no sólo de tratamiento, para lo que usualmente existe mayor cantidad de estudios, y que para las actividades de tratamiento en pediatría ambulatoria, así como de promoción de la salud del niño, fue para las que encontraron mayor cantidad de evidencia de alta calidad.⁷

Como las demás publicaciones que han tratado de identificar y analizar la calidad de la evidencia en que están sustentadas las actividades clínicas en la atención hospitalaria de los pacientes, este estudio tiene algunas limitaciones que es importante tener en consideración: en relación con la selección de la muestra, no es un tamaño muestral grande, y sólo representa una parte del universo de pacientes pediátricos hospitalizados en el sistema militar de atención a la salud de nuestro país, por lo que puede existir sesgo de selección de pacientes y error aleatorio al ingresar los pacientes al estudio, aunque se intentó disminuir el sesgo tomando a todos los pacientes que ingresaron a cada sala en un periodo de tiempo, sin excluir a ninguno, para tratar que fuera una muestra representativa de los pacientes promedio de cada sala; por otra parte, pudo haber variación en el tipo de diagnósticos y, por lo tanto, de los tratamientos elegidos a ser estudiados, por la variación temporal en el tipo de padecimientos que motivan internamiento y que tienen patrones estacionales o de otro tipo. Además, existe la dificultad de elegir un diagnóstico primario y sus tratamientos principales en cada paciente, ya que puede haber variación en la decisión si ésta fuera hecha por médicos diferentes, o por obser-

vadores externos que no laboraran en la institución o que no estuvieran involucrados en el trabajo de investigación, se intentó disminuir esta problemática eligiendo los diagnósticos y tratamientos en consenso por dos especialistas y dos médicos generales. Con la intención de facilitar la recuperación de los estudios en texto completo, y con el argumento de que los trabajos de investigación de mayor calidad tienden a estar publicados en años recientes, sólo se revisó la literatura desde 1990, lo que introduce la duda de si pudieran existir estudios científicamente válidos publicados antes de esta fecha, aunque generalmente los estudios más recientes citan a la literatura importante de décadas anteriores. No se buscó en otras bases de datos como EMBASE, por no tener disponibilidad a la misma, considerándose que los estudios más importantes generalmente están referidos en MEDLINE, y que la Colaboración Cochrane ha avanzado mucho en los últimos años en la elaboración de revisiones sistemáticas de la literatura, identificando todos los ensayos controlados de relevancia clínica. Un problema importante con este tipo de estudios es que las decisiones clínicas en la vida real son extremadamente complejas, e intervienen en ellas una multitud de factores del médico, paciente y entorno, como es la experiencia personal del médico y del enfermo, las limitaciones de recursos, y la gran limitación de tiempo para buscar la evidencia científica de todas las intervenciones terapéuticas y diagnósticas que realizamos en los enfermos, por lo que pudiera percibirse como una simplificación de la decisión el analizar sólo la evidencia científica publicada, sin tomar en cuenta los demás factores, y pudiera parecer injusto calificar a las citadas decisiones con base en un análisis de nivel de evidencia y grado de la recomendación. Sin embargo, es intuitivo que la toma de decisiones es de mejor calidad si se tiene mayor información, y si bien la práctica de la Medicina tiene una faceta de incertidumbre, de arte y de humanismo que no siempre lleva a la decisión más científicamente sustentada, no es aceptable en la época actual que no tomemos en cuenta la información producida por el complejo de investigación biomédica mundial, que constituye una de las inversiones más grandes de la raza humana, para mejorar y preservar la salud de los enfermos. Es muy importante fomentar la cultura en nuestro ambiente hospitalario y educativo de cuestionar el sustrato científico de las intervenciones terapéuticas que realizamos en los enfermos, ya que ello genera una actitud de profesional reflexivo, fomenta el desarrollo profesional continuo y contribuye a brindar a los pacientes una atención médica de calidad, eficiente, actualizada y oportuna.

Referencias

1. Sánchez-Mendiola M. Medicina basada en evidencias: Introducción y conceptos generales. En: Lifshitz A, Sánchez-Mendiola M. Eds. *Medicina Basada en Evidencias*. México, D.F.: McGraw-Hill Interamericana; 2002, p. 1-21.
2. Christakis DA, Davis R, Rivar FP. Pediatric evidence-based medicine: Past, present, and future. *J Pediatr* 2000; 136: 383-9.
3. Levy MM. Evidence-based medicine in critical care. *Curr Opin Crit Care* 1999; 5: 326-31.

4. Sackett DL, Straus SE, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. 2nd Ed. London: Churchill Livingstone; 2000.
5. Moyer VA. Evidence-based pediatrics: The future is now. *J Pediatr* 2000; 136: 282-4.
6. Sánchez-Mendiola M. La Medicina basada en evidencias en México: ¿lujo o necesidad? *An Med Asoc Med Hosp ABC* 2001; 46: 97-103.
7. Rudolf MCJ, Lyth N, Bundle A, Rowland G, Kelly A, Bosson S, Garner M, Guest P. Et al. A search for the evidence supporting community pediatric practice. *Arch Dis Child* 1999; 80: 257-61.
8. Ellis J, Mulligan I, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346: 407-10.
9. Djulbegovic B, Kloecker G, Goldsmith GH. A status of the quality of medical evidence in hematology/oncology. *Am J Med* 1999; 106: 198-205.
10. Galloway M, Baird G, Lennard A. Haematologists in district general hospitals practice evidence based medicine. *Clin Lab Haematol* 1997; 19: 243-8.
11. Geddes JR, Game D, Jenkins NE, Peterson LA, Pottinger GR, Sackett DL. What proportion of primary psychiatric interventions are based on evidence from randomised controlled trials? *Quality in Health Care* 1996; 8: 215-17.
12. Howes N, Chagla L, Thorpe M, McCulloch P. Surgical practice is evidence based. *Br J Surg* 1997; 84: 1220-3.
13. Jemec GBE, Thorsteindottir H, Wulf HC. Evidence-based dermatologic out-patient treatment. *Int Dermatol* 1998; 37: 850-4.
14. Kenny SE, Shankar KR, Rintala R, Lamont GL, Lloyd DA. Evidence based surgery: Interventions in a regional paediatric surgical unit. *Arch Dis Child* 1997; 76: 50-3.
15. Michaud G, McGowan JL, Van der Jagt R, Wells G, Tugwell P. Are therapeutic decisions supported by evidence from health care research? *Arch Intern Med* 1998; 158: 1665-8.
16. Myles PS, Bain DL, Johnson F, McMahon R. Is anaesthesia evidence-based? A survey of anaesthetic practice. *Br J Anaesth* 1999; 82: 591-5.
17. Canadian Task Force on the Periodic Health Examination. The periodic health examination. *Can Med Assoc J* 1979; 121: 1193-254.
18. Systems to rate the strength of scientific evidence. Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 47. AHRQ Publication No. 02-E015, March 2002. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. <http://www.ahrq.gov/clinic/epcsums/strengthsum.htm>. Accesado en agosto de 2002.
19. Harbour R, Miller J. A new system for grading recommendations in evidence based guidelines. *BMJ* 2001; 323: 334-6.
20. Haynes RB, Wlczynski N, McKibbon KA, Walker CJ, Sinclair JC. Developing optimal search strategies for detection clinically sound studies in MEDLINE. *J Am Med Inform Assoc* 1994; 1: 447-58.
21. Acuin J, Smith A, Mackenzie I. Interventions for chronic suppurative otitis media (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
22. Childhood ALL Collaborative Group. Duration and intensity of maintenance chemotherapy in acute lymphoblastic leukaemia: Overview of 42 trials involving 12000 randomised children. *Lancet* 1996; 347: 1783-8.
23. Augood C, MacLennan S, Gilbert R, Logan S. Cisapride treatment for gastro-oesophageal reflux in children (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
24. Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. On behalf of the epilepsy monotherapy trialists. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
25. Brion LP, Primhak RA, Ambrosio-Perez I. Diuretics acting on the distal renal tubule for preterm infants with chronic lung disease (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software Issue 1; 2002.
26. Ng GYT, Da Silva O, Ohlsson A. Bronchodilators for the prevention and treatment for chronic lung disease in preterm infants. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software Issue 1; 2002.
27. Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilber PL, Gardella NB, Edward MK, Van Bennekon V. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329: 79-84.
28. Taylor S, Tudur Smith C, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbital versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
29. Rothrock SG, Harper MB, Green SM, Clark MG, Bachur R, Mcilmail DP, Giordano PA, Falk JL. Do antibiotics prevent meningitis and serious bacterial infections in children with streptococcus pneumoniae occult bacteremia: A meta-analysis. *Pediatrics* 1997; 99: 438-44.
30. Pitt B, Zannad F, Remme WJ. For the randomized aldactone evaluation study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Eng J Med* 1999; 341: 709-17.
31. O'Laughlin MP. Congestive heart failure in children. *Pediatr Clin North Am* 1999; 46: 263-73.
32. Garg R, Yusuf S. Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995; 273: 1450-8.
33. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Delayed postnatal corticosteroids for chronic lung disease in infants (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
34. Lahav M, Regev A, Ra'anani P, Theodor E. Intermittent administration of furosemide vs. continuous infusion preceded by a loading dose for congestive heart failure. *Chest* 1992; 102: 725-31.
35. Hood WB Jr, Dans AL, Guyatt GH, Jaeschke R, McMurray JJV. Digitalis for treatment of congestive heart failure in patients in sinus rhythm (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
36. Provisional committee on quality improvement, subcommittee on acute gastroenteritis. Practice Parameter: The management of acute gastroenteritis in young children. *Pediatrics* 1997; 97: 424-33.
37. Fowlie PW. Prophylactic indomethacin: Systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child* 1996; 74: 81-7.
38. Lebel MH, Hoyt MJ, McCracken GH. Comparative efficacy of ceftriaxone and cefuroxime for treatment of bacterial meningitis. *J Pediatr* 1989; 114: 1049-54.
39. McIntyre PB, Barkey GS, King SM, Schaad UB, Kilpi T, Kanra GY, Peres G. Dexamethasone as adjunctive therapy in bacterial meningitis: A meta-analysis of randomized clinical trials since 1986. *JAMA* 1997; 278: 925-31.
40. Tudur Smith C, Marson AG, Williamson PR. Phenytoin versus valproate for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
41. Sazawal S, Black RE, Menon VP, Dinghra P, Caulfield LE, Dhingra U, Bagati A. Zinc supplementation in infants born small for gestational age reduces mortality. A prospective, randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2001; 108: 1198-208.
42. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. (Cochrane Review). In: The cochrane library, Issue 1. Oxford: Update Software. 2002.
43. England GJ, Hill RC, Timberlake GA, Harra JD, Hill JF, Shahan YA, Billie M. Resolution of experimental pneumothorax in rabbits by graded oxygen therapy. *J Trauma* 1998; 45: 333-5.
44. Kellum JA, Decker JM. Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29: 1526-31.
45. Rex JH, Bennett JE, Sugar AM, et al. A randomized trial comparing fluconazole with amphotericin B for the treatment of candidemia in patients without neutropenia. *N Engl J Med* 1994; 331: 1325-30.
46. Boiko S. Treatment of diaper dermatitis. *Dermatol Clin* 1999; 17: 232-40.
47. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalized patients. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
48. Paul M, Soares Weismer K, Grozinsky S, Leibovici L. Beta-lactam versus beta-lactam-aminoglycoside combination therapy in cancer patients. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.

49. Walters EH, Walters J. Inhaled short acting beta 2 agonist use in asthma: regular versus as needed treatment (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
50. Glasziou PP, Del Mar CB, Sanders SL, Hayem M. Antibiotics for acute otitis media in children (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 2; 2002.
51. Saulsbury FT. Henoch-Schonlein purpura in children. Report of 100 patients and review of the literature. *Medicine* 1999; 78: 396-411.
52. Lauriat SM, Beri T. The hyponatremic patient: Practical focus on therapy. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1599-1608.
53. Hazell P, O Connell D, Heathcote D, Henry D. Tricyclic drugs for depression in children and adolescents. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software Issue 1; 2002.
54. Hodson EM, Knight JF, Willis NS, Craig JC. Corticosteroid therapy for nephrotic syndrome in children. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
55. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H, Edwards J. Single dose paracetamol (acetaminophen), with and without codeine for postoperative pain (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
56. Hrytsiuk I, Gilbert R, Logan S, Pindoria S, Brook C. Starting dose of levothyroxine for the treatment of congenital hypothyroidism: A systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 485-91.
57. Burton MJ, Towler B, Glasziou P. Tonsillectomy versus non-surgical treatment for chronic and recurrent acute tonsillitis. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software Issue 1; 2002.
58. Shields CL, Shields JA. Recent developments in the management of retinoblastoma. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1999; 36: 8-16.
59. Ross BS, Levide VJ, Ashinoff R. Laser treatment of vascular lesions. *Dermatol Clin* 1997; 15: 386-97.
60. Shah S, Weiman S, Langavín AM, Bernstein M, Furman W. Phase I therapy trials in children with cancer. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20: 431-8.
62. Zlotkin S, Arthur P, Yeboa Antwi K, Yeung G. Randomized, controlled trial of single versus 3-times-daily ferrous sulfate drops for treatment of anemia. *Pediatrics* 2001; 108: 746-53.
61. Ferry RJ, Kesayulu V, Kelly A, Levitt Katz LE, Moshang T. Hyponatremia and polyuria in children with central diabetes insipidus: Challenges in diagnosis and management. *J Pediatr* 2001; 138: 720-727.
63. Hijazi ZM, Lloyd TR, Beekman RH, Geggel RL. Transcatheter closure with single or multiple Gianturco coils of patent ductus arteriosus in infants weighing < 8 kg: Retrograde versus antegrade approach. *Am Heart J* 1996; 132: 827-35.
64. Chu YW, Korb J, Sakamoto KM. Idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatr Rev* 2000; 21: 95-106.
65. Gotzsche PC, Johansen HK. Nystatin prophylaxis and treatment in severely immunodepressed patients (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software. Issue 1; 2002.
66. Williams GJ, Lee A, Craig JC. Long-term antibiotics for preventing recurrent tract infection in children. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Issue 1. Oxford: Update Software; 2002.
67. Ausejo Segura M, Sáenz AP, Kellner JD, Johnson DW, Moher D, Klassen TP. Glucocorticoids for croup. (Cochrane Review). In: The cochrane library. Oxford: Update Software Issue 1; 2002.
68. Tan TQ, Mason EO Jr, Barson WJ, Wald ER, Schutze GE, Bradley JS, Arditi M, Givner LB, Yogev R, Kim KS, Kaplan SL. Clinical characteristics and outcome of children with pneumonia attributable to penicillin-susceptible and penicillin-nonsusceptible *Streptococcus pneumoniae*. *Pediatrics* 1998; 102: 1369-75.
69. Waisman Y, Klein BL, Boenning DA, Young GM, Chamberlain JM, O'Donnell R, Ochsenschlager DW. Prospective randomized double-blind study comparing L-epinephrine and racemic epinephrine aerosols in the treatment of laryngotracheitis (croup). *Pediatrics* 1992; 89: 302-6.
70. Robertson PL. Pediatric brain tumors. Primary care: *Clin Pract*. 1998; 25: 323-39.
71. Smyth RL. Evidence-based pediatric pulmonary medicine: How can it help? *Pediatr Pulmonol* 1998; 25: 118-27.
72. Vincent JL. Which therapeutic interventions in critical care medicine have been shown to reduce mortality in prospective, randomized, clinical trials? A survey of candidates for the belgian board examination in intensive care medicine. *Crit Care Med* 2000; 28: 1616-20.