

Análisis bibliométrico de las revisiones sistemáticas en la Colaboración Cochrane Neonatal. Importancia en la toma de decisiones basada en pruebas en neonatología

J. González de Dios

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

Introducción

El Grupo Colaborador de Revisión de la Cochrane Neonatal es uno de los grupos de revisión más importantes registrados en la Colaboración Cochrane (CC) y es una fuente de información importante y fácilmente accesible para ayudar a los neonatólogos a que su atención sanitaria se fundamente en revisiones exhaustivas, críticas y actualizadas de la mejor evidencia científica disponible. El objetivo de este artículo es realizar un análisis bibliométrico (cuantitativo y cualitativo) de las revisiones sistemáticas (RS) publicadas en la CC Neonatal e identificar en qué áreas temáticas de estudio de la Neonatología la toma de decisiones en la práctica clínica se basa en las mejores pruebas científicas.

Métodos

Análisis bibliométrico de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC Neonatal, Issue 2, 2003 (n = 147 RS). Se analizaron las siguientes variables en cada RS: área temática de estudio, autores (número y país), fechas (de la última revisión y de la actualización), características de los ensayos clínicos incluidos (número y tipo), características de los recién nacidos incluidos (número y edad gestacional), conclusión de los revisores y potenciales conflictos de interés.

Resultados

Las principales áreas temáticas de estudio en la CC Neonatal son respiratorio (69 RS) y gastroenterología-nutrición (23 RS), y determinadas áreas, muy importantes en la práctica clínica habitual de la neonatología, presentan un escaso número de revisiones, como cardiovascular (10 RS), neurología (10 RS) e infeccioso (6 RS). Todas las RS versan sobre intervenciones terapéuticas o preventivas

en el recién nacido (principalmente prematuros), pero no se ha detectado ninguna revisión en relación con pruebas diagnósticas. El 82 % de las RS están firmadas por dos o tres autores, y encontramos cuatro zonas de Bradford en relación con la productividad de los autores. Cuatro países (Australia, EE.UU., Reino Unido y Canadá) son responsables de la autoría del 92 % de las RS. El 79 % de todas las RS se han publicado entre los años 2000-2002, y un 48 % se han sometido a actualización. La media de ensayos clínicos por RS es de 5 (intervalo, 0-30) y la media de recién nacidos incluidos por RS es de 559 (intervalo 0-5.448). Un 60 % de las RS incluyen también ensayos clínicos casi aleatorizados, y el 67 % de las RS sólo incluyen recién nacidos pretérmino. Las conclusiones de las RS presentaron suficiente evidencia científica (favorable o desfavorable a la intervención terapéutica) en un 54 % de las mismas, y se detectaron potenciales conflictos de interés en un 22 % de los casos.

Discusión

Aunque las RS de la CC se fundamentan en guías de trabajo específicas y de calidad, también presentan errores y sesgos, lo que hace necesario plantear la "revisión de las revisiones". El análisis bibliométrico de la CC Neonatal muestra diferente calidad de las RS publicadas, y el principal interés radica en que casi la mitad de las RS presentan conclusiones insuficientes para inferir un probable efecto en la práctica clínica. Muchas intervenciones terapéuticas en neonatología permanecen sin un soporte de evidencia científica y, actualmente, las RS publicadas en la CC Neonatal permiten una toma de decisiones basada en pruebas principalmente en el área temática de respiratorio y gastroenterología-nutrición. Los cambios de futuro en la CC Neonatal incluyen la necesidad de mayores y mejores en-

Correspondencia: Dr. J. González de Dios.
Prof. Manuel Sala, 6, 3.º A. 03003 Alicante. España.
Correo electrónico: gonzalez_jav@gva.es

Recibido en enero de 2004.
Aceptado para su publicación en febrero de 2004.

sayos clínicos (que incluyan efectos a largo plazo entre los niños supervivientes), la preparación de RS sobre temas no suficientemente analizados, y mantener e incrementar el ritmo de actualizaciones de las revisiones. Cada toma de decisiones en neonatología debe fundamentarse en las mejores pruebas científicas obtenidas de la revisión sistemática de la literatura médica, en el contexto de los valores prevalentes y recursos disponibles.

Palabras clave:

Colaboración Cochrane. Revisiones sistemáticas. Análisis bibliométrico. Áreas temáticas. Toma de decisiones basadas en pruebas. Medicina basada en la evidencia.

BIBLIOMETRIC ANALYSIS OF SYSTEMATIC REVIEWS IN THE NEONATAL COCHRANE COLLABORATION. ITS ROLE IN EVIDENCE-BASED DECISION MAKING IN NEONATOLOGY

Introduction

The Cochrane Neonatal Collaborative Review Group (CNRG) is one of the most important collaborative review groups registered in the Cochrane Collaboration (CC) and provides a growing and readily accessible source of information to help neonatologists base their care on detailed, critical, and up-to-date reviews of the best available evidence. The objective of this article was to perform a bibliometric analysis (quantitative and qualitative) of the systematic reviews (SR) published in the Neonatal Cochrane Collaboration (NCC) and to identify the subject areas studied by the CNRG in which decision-making in clinical practice is based on the best available evidence.

Methods

We performed a bibliometric analysis of the Cochrane Database of Systematic Reviews in Neonatology, Issue 2, 2003 (n = 147 SR). The following variables were registered in each SR: subject area of the study, authors (number and country), dates (last review and update), characteristics of the clinical trials included (number and type), characteristics of included newborns (number and gestational age), reviewers' conclusions and potential conflicts of interest.

Results

The main subject areas of studies in the NCC were respiratory diseases (69 SR) and gastroenterology-nutrition (23 SR). Reviews were relatively scarce on some subjects that are very important in clinical practice in neonatology, such as cardiovascular diseases (10 SR), neurology (10 SR) and infectious diseases (6 SR). All the SR dealt with interventions for the treatment or prevention of diseases of the newborn infant (mainly preterm) and we found no reviews on diagnostic tests. Eighty-two per cent of the SR were signed by 2 or 3 authors, and we found four Bradford's zones of productivity. Ninety-two percent of the authors of SR were from four countries (Australia, United States, United Kingdom and Canada). Seventy-nine percent of all SR were published between 2000 and 2002, and 48 % have been updated. The median number of clinical trials per SR was 5 (range 0-30) and the median number of new-

borns included per SR was 559 (range 0-5448). Sixty percent of SR also included quasi-randomized clinical trials, and 67 % of SR included only preterm infants. In 54 % of the SR, the reviewers' conclusion was sufficient to infer probable effects (favorable or unfavorable) in clinical practice, and potential conflicts of interest were registered in 22 %.

Discussion

Although CC reviews are based on specific guidelines, errors and biases occur, suggesting the need to "review the reviews". The bibliometric analysis of the NCC shows that the quality of published SR varies, and the main conclusion is that almost half of the reviewers' conclusions are insufficient to infer probable effects in clinical practice. There is a lack of scientific evidence on many therapies in neonatology and, at the moment, the SR published in the NCC enable evidence-based decision making mainly in the subject area of respiratory diseases and gastroenterology-nutrition. Challenges for the future include the need for bigger and better clinical trials in this field (with long-term outcomes among surviving children), the preparation of systematic reviews on topics not yet covered, and keeping an increasing number of reviews up-to-date. Every decision in neonatology should be based on a systematic appraisal of the best evidence available in the context of the prevailing values and resources at our disposal.

Key words:

Cochrane Collaboration. Systematic reviews. Bibliometric analysis. Subject areas. Evidence-based decision-making. Evidence-based medicine.

INTRODUCCIÓN

Los neonatólogos se enfrentan cada día al desafío de proporcionar una asistencia sanitaria de calidad en escenarios que plantean dudas sobre los distintos aspectos de la práctica clínica en el cuidado del recién nacido (principalmente en las unidades de cuidados intensivos neonatales): el interés de un nuevo tratamiento, la importancia de una prueba diagnóstica diferente, los efectos perjudiciales de una intervención, el pronóstico de una entidad patológica, etc. La medicina basada en la evidencia (MBE) aporta un marco conceptual nuevo para la resolución de los problemas clínicos, y pretende acercar los datos de la investigación a los de la práctica médica. Surge como un medio para que los pediatras afrontemos mejor los retos de la medicina actual y que nos afectan muy de cerca, entre ellos la existencia de una información científica y en continua evolución, la constatación de una excesiva variabilidad en la práctica clínica, la exigencia de ofrecer la máxima calidad asistencial y la limitación de recursos destinados a la atención sanitaria¹.

La mayoría de los médicos reconocen la importancia de basar la toma de decisiones de su ejercicio profesional en las mejores pruebas científicas y confían en que este hecho mejorará la asistencia a sus pacientes; no obstan-

te, muchos no creen prioritario aprender habilidades para buscar e interpretar ellos mismos las “evidencias”, aunque regularmente consulten resúmenes bibliográficos realizados por otras personas. Es decir, la toma de decisiones en la práctica clínica basada en las mejores científicas se puede abordar desde dos perspectivas: una activa, más costosa, como “productores de MBE” (apoyados en las enseñanzas del Evidence-Based Medicine Working Group, Cochrane Iberoamericana, grupo CASP español, etc.), y otra más pasiva, menos costosa, como “consumidores de MBE” (principalmente a través de las fuentes de información bibliográfica)².

La búsqueda de información biomédica y su valoración crítica son aspectos clave en la práctica de la MBE. El pediatra ha dejado de ser un acumulador de información para convertirse en un buscador de fuentes de información, de forma que la MBE se plantea como una posible solución ante el exceso de información médica actual, con el objetivo final de tomar decisiones en la práctica clínica basado en las mejores pruebas científicas. El problema actual en las búsquedas bibliográficas es tanto cuantitativo (es imposible acceder y revisar a fondo todo lo que se publica sobre un determinado tema) como cualitativo (es difícil analizar críticamente la evidencia científica existente y discernir la utilidad de lo nuevo en relación al conocimiento previo).

Las fuentes de información bibliográficas se pueden dividir, desde un punto de vista didáctico, en dos grandes grupos en función del paradigma de la MBE³: fuentes de información primarias o “tradicionales” (en donde es necesario realizar valoración crítica de los artículos, para analizar su validez científica, importancia clínica y aplicación en la práctica habitual) y fuentes de información secundarias (suelen llevar implícita la valoración crítica de los documentos realizada por expertos en esta materia) (tabla 1).

Los profesionales sanitarios necesitan información científica adecuada, clara, rigurosa y accesible. Sin embargo, el acceso ordenado, sistemático y sin sesgos de la información derivada de los trabajos científicos es muy complejo. Se puede afirmar que, en la actualidad, las revisiones convencionales de la bibliografía no suelen constituir un mecanismo suficientemente aceptable, desde el punto de la evidencia científica, para transmitir los conocimientos médicos. Son necesarias otro tipo de revisiones más fiables y sistemáticas, lo que justifica la aparición de algunos modelos de investigaciones para sintetizar toda la información cualitativa y cuantitativa de los estudios que tratan sobre un mismo tema en biomedicina: son las revisiones sistemáticas (RS) que, cuando utilizan procedimientos estadísticos adecuados, se conocen como meta-análisis^{4,5}.

La Colaboración Cochrane (CC) se considera el prototipo de fuente de información secundaria y uno de los recursos bibliográficos más importantes en términos de va-

TABLA 1. Fuentes de información bibliográfica

<i>Fuentes de información primaria</i>
Libros de texto
Revistas de biomedicina
Bases de datos bibliográficas (Medline, Embase, Índice Médico Español, etc.)
<i>Fuentes de información secundaria</i>
Divulgar los resultados de investigación relevante sobre un problema clínico concreto
Archivos de temas valorados críticamente
Revistas con resúmenes estructurados
Reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto:
Revisión sistemática/metaanálisis
Colaboración Cochrane
Reunir y sintetizar el conocimiento existente sobre todos los aspectos de un proceso clínico completo:
Guías de práctica clínica
Informes de agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
Bases de datos de Medicina basada en la evidencia (TRIP, SUMSearch, etc.)

lidez científica e importancia clínica. La CC es una organización internacional, independiente y sin ánimo de lucro, que busca ayudar a quienes necesitan tomar decisiones sanitarias bien informadas mediante la preparación, actualización y divulgación de RS sobre los efectos de la atención sanitaria⁶. La CC nació en el año 1992 en la ciudad de Oxford, y debe su nombre al epidemiólogo británico Archie Cochrane, quien publicó en su libro *Effectiveness and Efficiency: Random Reflections on Health Services* el siguiente cuerpo de pensamiento: dado que los recursos sanitarios son limitados, sólo deberían aconsejarse aquellos tratamientos cuya eficacia hubiera sido demostrada de forma clara; y considera que la evidencia proveniente de los ensayos clínicos (EC) controlados (y globalmente de las RS) son la base para la toma de decisiones en la asistencia sanitaria. Para ello, propuso la creación de una red internacional de revisores que colaborasen en la elaboración de RS de EC que estudian una misma intervención sanitaria (y si no estuvieren disponibles EC, revisiones de la evidencia más fiable derivada de otros diseños de investigación: estudios de cohorte, estudios casos-control, etc.).

En la CC cada revisor es miembro de un Grupo Colaborador de Revisión (Collaborative Review Group), el cual está constituido por individuos que comparten un interés específico sobre un tema determinado. Cada Grupo Colaborador de Revisión está coordinado por un equipo editorial, quien difunde sus resultados principalmente a través de The Cochrane Library, que incluye varias bases de datos diferentes (tabla 2). La de mayor interés es la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (The Cochrane Database Systematic Reviews, CDSR), que recoge el texto completo de todas las RS; se actualiza tri-

TABLA 2. Bases de datos de The Cochrane Library

1. Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas (*The Cochrane Database Systematic Reviews*, CDSR): recoge el texto completo de todas las revisiones Cochrane preparadas y actualizadas por los Grupos Colaboradores de Revisión
2. Base de Datos de Resúmenes de Revisiones de Efectividad (*The Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness*, DARE)*: contiene resúmenes estructurados y referencias bibliográficas de revisiones sistemáticas de eficacia, críticamente valoradas por los revisores
3. Base de Datos de Evaluación de Tecnología Sanitaria (*Health Technology Assessment Database*, HTA)*: contiene resúmenes de distintas agencias de evaluación de tecnologías sanitarias
4. Base de Datos de Evaluación Económica (*NHS Economic Evaluation Database*, NHS-EED)*: contiene resúmenes de las evaluaciones económicas de los servicios sanitarios
5. Registro Cochrane de Ensayos Controlados (*The Cochrane Controlled Trials Register*, CCTR): es la principal base de datos de ensayos clínicos que existe en la actualidad, identificados en búsqueda informatizada así como en búsqueda manual a través de las revistas y en la literatura "gris" (libros de ponencias y comunicaciones, tesis, etc.)
6. Base de Datos Cochrane de Metodologías (*The Cochrane Review Methodology Database*, CRMD): contiene bibliografía de libros y artículos, acerca de cuestiones metodológicas relevantes para resumir la evidencia en la atención sanitaria
7. About the Cochrane Collaboration: referencias bibliográficas sobre los conceptos y metodología en los que se basa la Colaboración Cochrane, así como especificaciones de grupos y centros colaboradores en las diferentes partes del mundo

*Están producidas por el Centre for Reviews and Dissemination (CRD) de la Universidad de York (Reino Unido).

mestralmente y tiene dos secciones: revisiones completas y protocolos.

En la actualidad existen Grupos Colaboradores de Revisión en más de 50 áreas clínicas, algunas íntimamente ligadas a la Pediatría (p. ej., salud infantil, vacunaciones, cuidados neonatales, etc.). Los Grupos Colaboradores en relación con la perineonatalogía (Cochrane Pregnancy and Childbirth Group y Cochrane Neonatal Review Group) ocupan un lugar preponderante en la CC. La CC Neonatal es un grupo colaborador muy dinámico, con sede en la Universidad de McMaster (Ontario, Canadá), cuyas RS ocupan un lugar predominante en la práctica de una neonatología basada en la evidencia⁷⁻¹⁰.

Pero es conocido que no todas las RS en la CC tienen la misma "calidad" científica en función de los problemas y sesgos detectados^{11,12}, de ahí que se haya planteado la necesidad de revisar las RS (*reviewing the reviews*)¹³⁻¹⁵. El objetivo de este trabajo es realizar un análisis bibliométrico global de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC Neonatal, lo que permitirá conocer las características (cuantitativas y cualitativas) de las RS publicadas, así como identificar en qué áreas temáticas la toma de decisiones en la práctica neonatológica está fundamentada en las mejores pruebas científicas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Fuentes de estudio

Análisis bibliométrico, realizado en junio de 2003, de la Base de Datos Cochrane de Revisiones Sistemáticas de la CC Neonatal. Revisión exhaustiva del texto completo de todas las RS publicadas en la última revisión (Issue 2, 2003) a través del formato electrónico de la Cochrane Library (<http://www.update-software.com/cochrane/>). No se incluyen en el análisis los estudios publicados como protocolos en la CC Neonatal.

Cada una de las RS recibió un código numérico de identificación y se efectuó la revisión de las variables sometidas a análisis, según el número de orden asignado.

Variables analizadas

Para la confección de los indicadores bibliométricos se analizaron las siguientes variables en cada RS:

1. Área temática de estudio dentro del campo de la Neonatología: cardiovascular, cirugía, gastroenterología, infeccioso, medio interno, neurológico, respiratorio, etc.
2. Autoría de la RS: número y nombre de los autores firmantes de la RS, y país de procedencia del primer firmante.
3. Fechas de interés de la RS: año de la última revisión y año de actualización (*update*).
4. Características de los estudios incluidos en la RS: tipo de EC (sólo aleatorizados o también incluye casi aleatorizados) y número de EC.
5. Población de estudio de la RS: tipo de recién nacido (sólo pretérminos o de cualquier edad gestacional) y número total de recién nacidos incluidos.
6. Conclusión de la RS: suficiente evidencia científica (favorable o desfavorable a la intervención sanitaria) o insuficiente evidencia científica.
7. Conflictos de interés: posible (si alguno de los autores ha participado en alguno de los EC incluidos en la RS y/o tienen relación con la industria farmacéutica) o ausente.

Análisis estadístico

Se confeccionó la base de datos en el sistema D-BASE IV. El estudio estadístico se realizó a través del sistema informático EPIINFO. Se estimaron las medias con sus desviación estándar (DE) para las variables continuas y las proporciones para las variables categóricas.

RESULTADOS

En la revisión de la CC Neonatal analizada (Issue 2, 2003) se han publicado un total de 147 RS, que constituyen la casuística de nuestro estudio bibliométrico.

Las principales áreas temáticas registradas son, por orden de frecuencia, las siguientes:

1. Respiratorio (69 RS), principalmente en relación con intubación-extubación, surfactante, modalidades de asistencia respiratoria, apnea de la prematuridad y enfermedad pulmonar crónica.

2. Gastroenterología-nutrición (23 RS), principalmente en relación con las modalidades de nutrición, suplementos nutricionales y enfermedad digestiva neonatal.

3. Cardiovascular (10 RS), principalmente en relación con conducto arterioso persistente e hipotensión arterial.

4. Neurológico (10 RS), principalmente en relación con hemorragia intraventricular, síndrome de abstinencia a opiáceos y asfixia perinatal.

5. Medio interno (9 RS), principalmente en relación con termorregulación, ictericia y líquidos-electrolitos.

6. Infeccioso (6 RS), principalmente en relación con fármacos para prevención de la infección en el recién nacido.

7. Órganos de los sentidos (4 RS), en todos los casos sobre la retinopatía de la prematuridad.

8. Cirugía neonatal (3 RS).

9. Miscelánea (13 RS), principalmente con aspectos del manejo del recién nacido y catéteres.

Todas las RS versan sobre aspectos terapéuticos y/o preventivos en neonatología. No se constata ninguna RS en relación con pruebas diagnósticas.

El número de autores oscila entre 1 y 6, si bien el 82% de las RS están firmadas por dos o tres autores (tabla 3). Se reconocen un total de 336 firmantes en el conjunto de todas las RS, que corresponden a 144 autores diferentes distribuidos en cuatro zonas de Bradford según su productividad: 92 autores sólo han colaborado en la realización de una RS, 35 autores entre 2 y 4 RS, 13 autores entre 5 y 10 RS, y cuatro autores en más de 10 RS. En la tabla 4 se distribuyen los autores en zonas de Bradford. La primera zona o núcleo contiene cuatro autores, que son los máximos productores de RS en la CC Neonatal: D.J. Henderson-Smart (26 RS), A. Ohlsson (16 RS), P.G. Davis (15 RS) y R.F. Soll (14 RS).

D.J. Henderson-Smart y P.G. Davis son australianos y suelen cofirmar una buena parte de sus RS, principalmente en relación con extubación (medicación previa a la extubación y presión positiva continua en vía respiratoria [CPAP] postextubación). D.J. Henderson-Smart es el megaproducer por antonomasia de RS en la CC Neonatal, que diversifica la mayoría de sus estudios en el área respiratorio, destacando las RS sobre modalidades de asistencia respiratoria (oxigenoterapia, presión de distensión continua, ventilación mecánica convencional, ventilación de alta frecuencia) y apnea de la prematuridad (metilxantina, doxapram, estimulación cinestésica). A. Ohlsson es canadiense, y tiene unas áreas de estudio más diversificadas, destacando las RS sobre corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar crónica, ibuprofeno en el conducto arterioso persistente e inmunoglobulinas intravenosas como preven-

TABLA 3. Número de autores por revisión sistemática en la Colaboración Cochrane Neonatal

Número de autores	Número de RS
1	17
2	83
3	37
4	9
6	1

RS: revisión sistemática.

TABLA 4. Distribución de los autores de la Colaboración Cochrane Neonatal en zonas de Bradford

Zona	Número de autores	Número de autorías*	Constante
Núcleo (> 10 RS)	4	71	–
2 (5-10 RS)	13	83	3,2
3 (2-4 RS)	35	90	2,7
4 (1 RS)	92	92	2,6
Principales zonas de Bradford			
Núcleo (> 10 RS)			
D.J. Henderson-Smart (26 RS)			
A. Ohlsson (16 RS)			
P.G. Davis (15 RS)			
R.F. Soll (14 RS)			
Segunda zona (5-10 RS)			
D.A. Osborn (9 RS)			
K. Barrington (8 RS)			
L.P. Brion (7 RS)			
M.W. Davies (7 RS)			
H.L. Halliday (7 RS)			
P.A. Steer (7 RS)			
P.G. Woodgate (7 RS)			
V. Shah (6 RS)			
V.J. Flenady (5 RS)			
J.E. Harding (5 RS)			
C.A. Kuschel (5 RS)			
W. McGuire (5 RS)			
A. Whitelaw (5 RS)			

Las zonas de Bradford seleccionadas son las que más se ajustan a un número de autorías y constantes lo más similar posible entre sí.

*El número de autorías se obtiene de la suma del total de RS en que participan los autores de cada zona de Bradford; p. ej., en el núcleo el valor de 71 se obtiene de la suma de 26 + 16 + 15 + 14. El sumatorio del número de autorías es 336, que corresponde al número de firmantes de las 147 RS.

RS: revisión sistemática.

ción de la infección neonatal. R.F. Soll es estadounidense, y casi todos sus estudios se refieren al área respiratorio, acaparando todas las RS sobre surfactante (natural frente a artificial, profiláctico frente a terapéutico, etc.).

Otros grupos de investigación detectados tras el análisis bibliométrico de la CC Neonatal son los siguientes: K.J. Barrington acapara las RS sobre catéteres umbilicales y óxido nítrico, L.P. Brion sobre diuréticos en las enfermedades neonatales (enfermedad pulmonar crónica, síndrome de distrés respiratorio, conducto arterioso persistente), H.L. Halliday sobre corticoides en la enfermedad

TABLA 5. Años de publicación de las revisiones sistemáticas en la Colaboración Cochrane Neonatal

Año	Número de RS
1997	4
1998	10
1999	11
2000	24
2001	43
2002	49
2003*	6

*Hasta junio de 2003.
RS: revisión sistemática.

TABLA 6. Número de ensayos clínicos en las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane Neonatal

Número de EC	Número de RS
0	9
1-5	90
6-10	35
11-20	10
21-31	3

EC: ensayo clínico; RS: revisión sistemática.

TABLA 7. Número de recién nacidos en las revisiones sistemáticas de la Colaboración Cochrane Neonatal*

Número de recién nacidos	Número de RS
< 50	20
50-99	23
100-499	62
500-999	20
1.000-1.999	8
2.000-2.999	7
> 3.000	5

*Datos sobre 145 RS, dado que en 2 RS se desconocía el número de pacientes incluidos.
RS: revisión sistemática.

pulmonar crónica, P.G. Woodgate sobre las condiciones de manejo de la asistencia respiratoria neonatal, C.A. Kuschel y J.E. Hardign sobre suplementos de la lactancia materna, A. Whitelaw sobre hemorragia intraventricular, S. Phelps sobre retinopatía de la prematuridad.

El 92% de las RS están elaboradas en 4 países: Australia (54 RS), Estados Unidos (34 RS), Reino Unido (24 RS) y Canadá (23 RS); el resto de las RS se distribuyen en los siguientes países: Nueva Zelanda (6 RS), Malasia (2 RS), Bélgica (1 RS), España (1 RS), Holanda (1 RS) y Uruguay (1 RS).

Las primeras RS de la CC Neonatal están fechadas en 1997, observándose un crecimiento progresivo en la pro-

ducción de RS en los sucesivos años: entre los años 2000-2002 se concentran el 79% de las RS elaboradas (tabla 5). En el 48% de las RS consta que se han actualizado (*update*) tras su primera publicación.

El 40% de las RS sólo incluyen EC aleatorizados, y en el resto también se consideran los EC casi aleatorizados. El número de EC analizados en cada RS oscila entre 0 y 31; en 9 RS no se encontró ningún EC que cumpliera los criterios de inclusión del estudio. La media de EC por RS es de 5 ± 5 , si bien en el 68% de las RS se incluían cinco o menos RS (tabla 6).

El número de recién nacidos incluidos en la RS oscila entre 0 y 5.448. La media de pacientes por RS es de 559 ± 919 , si bien en el 86% de las RS se incluían menos de 1.000 recién nacidos (tabla 7). En el 67% de las RS sólo se incluían prematuros, y en el resto recién nacidos de cualquier edad gestacional.

Las conclusiones de la RS presentan suficiente evidencia científica sólo en el 54% de las RS: en 43 RS se puede proporcionar una recomendación favorable a favor de una intervención sanitaria y en 36 RS en contra de una intervención sanitaria. En el restante 46% de las RS existe insuficiente evidencia científica para tomar una decisión terapéutica en función de los actuales EC analizados.

Hasta en un 22% de las RS se constata que es posible considerar conflicto de interés, generalmente porque algún autor ha participado en algún EC analizado y/o en marcha sobre el tema en revisión o bien por su relación con la industria farmacéutica. El ejemplo paradigmático son todas las RS sobre surfactante realizadas por R. Soll, en la que éste ha sido consultor y conferenciante invitado por las compañías productoras de surfactante (Abbot, Ross, etc.).

DISCUSIÓN

En los últimos años el mundo de las publicaciones médicas ha experimentado también la llamada del control de calidad, y con esta función se aplican los indicadores bibliométricos. Denominamos bibliometría a la ciencia que estudia la naturaleza y curso de una disciplina (en tanto en cuanto que dé lugar a publicaciones) por medio del cómputo y análisis de las varias facetas de la comunicación escrita. Sus objetivos fundamentales son, por una parte, el estudio del tamaño, crecimiento y distribución de los documentos científicos y, por otra, la indagación de la estructura y dinámica de los grupos que producen y consumen dichos documentos y la información que contienen^{16,17}.

Son habituales los estudios bibliométricos de las fuentes de información primarias, principalmente las revistas biomédicas, teniendo nuestro equipo experiencia en el campo de la Pediatría^{18,19}. Sin embargo, son infrecuentes los estudios bibliométricos en las fuentes de información secundarias, si bien se han constatado algunas tentativas en la CC^{20,21}. J.C. Sinclair et al⁹ han publicado, reciente-

mente, un estudio sobre el nivel de evidencia de las 113 RS que versan sobre aspectos terapéuticos en la CC Neonatal. Nuestro estudio complementa el anterior, pues analiza todas las RS ($n = 147$) publicadas en la última revisión de la CC Neonatal en el momento del estudio (Issue 2, 2003).

Según nuestro análisis, todas las RS en la CC Neonatal tratan sobre aspectos terapéuticos y/o preventivos (principalmente en prematuros), con un predominio de estudios en el área de las enfermedades respiratorias y gastroenterología-nutrición (entre ambas comprenden el 63 % del total de las RS). Las áreas de interés de la CC Neonatal se corresponden con el tema de mayor preocupación del neonatólogo: disminuir la morbilidad a corto y medio plazo de los prematuros de mayor riesgo (< 1.500 g).

Un aspecto de interés es que en todas las áreas temáticas de la CC Neonatal se plantean RS sobre intervenciones terapéuticas y/o preventivas. No existe ninguna RS en relación con pruebas diagnósticas, lo que supone un reto de la CC. Es patente que el mayor interés de la MBE se ha centrado en los aspectos que versan sobre el tratamiento de las distintas enfermedades, pero cabe recordar que un correcto diagnóstico es el paso previo para realizar un correcto tratamiento, de ahí la interrelación entre ambos campos, y el actual interés de la CC para promover la realización de RS sobre pruebas diagnósticas.

El tipo medio de RS en la CC Neonatal está firmada por 2 o 3 autores, e incluyen cinco o menos EC (media = 5 ± 5) y una media de 550 pacientes. Estos datos se encuentran en el intervalo proporcionado por los estudios previamente publicados, como son el realizado por Mallett y Clarke²¹ en una muestra de 258 RS de la CC (media de 6 EC y 945 pacientes por RS) y por el realizado por Sinclair et al⁹ en una muestra de 113 RS sobre tratamiento en la CC Neonatal (media de 3 EC y 207 pacientes por RS).

El estudio de la dispersión de los autores responsables de las RS en zonas de Bradford ha permitido localizar una zona nuclear formada por 4 autores (megaproductores de RS) y una segunda zona formada por 13 autores. El conjunto de estos 17 autores intervienen en casi la mitad de las RS de la CC Neonatal (tabla 4). Es posible identificar *clusters* de investigadores orientados a la realización de RS específicas sobre un tema, lo que se aprecia principalmente en el área temática más prolífica (respiratorio), así como en determinados temas específicos (enfermedad pulmonar crónica, hemorragia intraventricular, retinopatía de la prematuridad, etc.).

Cuatro países copan la mayoría de las RS de la CC Neonatal, todos con gran tradición en el paradigma científico de la MBE: Canadá (el origen del nuevo paradigma de la MBE procede del Evidence-Based Medicine Working Group de la universidad de McMaster, y la sede de la CC Neonatal reside en esta universidad de Ontario); Reino Unido (el origen de la CC se originó en la universidad de

Oxford, paralelo al cual ha nacido el programa CASP de lectura crítica de documentos científicos; el Servicio Inglés de Salud ha promovido iniciativas de interés en esta área como los programas de servicio-respuesta ATTRACT, el metabuscador TRIP de la universidad de Gales o DARE de la universidad de York, archivos ARIF de la universidad de Birmingham); Estados Unidos (los archivos de temas valorados críticamente de las universidades americanas [p. ej., Michigan, Washington, Rochester, Carolina del Norte], guías de práctica clínica [p. ej., American Academy of Pediatrics], el metabuscador SUMSearch de la universidad de Texas) y Australia (ha promovido el Evidence Based Reports del Centre for Clinical Effectiveness y Clinical Evidence on line, entre otros). De todos ellos, destaca el papel de los autores de Oceanía: el 42 % de las RS están firmadas por autores de Nueva Zelanda, Malasia y, principalmente, Australia. Sólo hay dos RS realizadas por autores de habla hispana: la publicada en el año 2000 (y actualizada en el año 2003) por Conde Aguelo et al²² desde Uruguay en relación con el método canguro, y la publicada en el año 2003 por Balaguer et al²³ desde España en relación con la posición del recién nacido en la ventilación mecánica.

El 79 % de las RS se han publicado a partir del año 2000, y casi la mitad ya han sido sometidas a una actualización (*update*). Esto habla de la validez y la relevancia de la información vertida en sus documentos, lo que sumado a la facilidad en acceder a la fuente de información (acceso en línea a través de Internet) y la posible interactividad con la fuente de información (a través del correo electrónico de los autores de la RS y/o de la propia CC Neonatal), le convierte en la fuente de información actual más útil a la hora de reunir y sintetizar de forma exhaustiva la información existente acerca de un problema clínico concreto²⁴.

Se constata una importante variabilidad en el número de EC y paciente incluidos, lo que justifica la diferente calidad de las RS: se han publicado 9 RS que no encontraron ningún EC, frente a 16 RS que incluían ≥ 10 EC y 20 RS que incluían ≥ 1.000 pacientes. En función de estos aspectos bibliométricos básicos, en la CC Neonatal se pueden diferenciar RS de "baja" y de "alta" consistencia científica.

Ejemplos de RS de "baja" consistencia en la CC Neonatal son aquellas que no incluyen ningún EC suplementación de la lactancia materna con calcio y fósforo²⁵, hidratos de carbono²⁶ y vitamina A²⁷ en pretérminos, heparinización de catéteres percutáneos²⁸, espesamiento de la alimentación para el reflujo gastroesofágico²⁹, adrenalina nebulizada en extubación³⁰ y en reanimación de neonatos casi fallecidos³¹, inmunoglobulina oral en la infección por rotavirus³², corrección rápida de la acidosis metabólica³³. Incluso estas RS que no encuentran ningún EC tienen su utilidad para el lector, en dos sentidos: como implicación para la práctica clínica nos dice que la intervención tera-

péutica en estudio no está fundamentada en pruebas científicas, y como implicación para la investigación nos sugiere el tipo de EC ideal que se debería realizar al respecto. Es decir, las RS con ausencia de EC (o EC pequeños) son, probablemente, poco útiles para obtener conclusiones definitivas en la atención sanitaria, pero pueden resultar útiles para indicarnos dónde es necesario enfocar la investigación⁹.

Ejemplos de RS de "alta" consistencia en la CC Neonatal incluirían aquellas con ≥ 10 EC y ≥ 1.000 pacientes: uso precoz de corticoides en prevención de enfermedad pulmonar crónica³⁴, surfactante natural frente surfactante artificial³⁵, ventilación oscilatoria de alta frecuencia³⁶ y ventilación sincronizada³⁷, óxido nítrico³⁸, fototerapia de fibra óptica³⁹, mínima intervención en prematuros⁴⁰, sucrosa como analgésico⁴¹, uso profiláctico de inmunoglobulina intravenosa⁴², indometacina⁴³ y vitamina K⁴⁴. Las RS con elevado número de EC y pacientes son, *a priori*, una garantía de calidad, pues permite disponer de mayor potencia estadística en el momento de calcular el efecto global de la intervención. Si bien, para conocer la calidad de una RS, es necesario tener en cuenta la calidad intrínseca de cada uno de los EC: adecuado control de sesgos (basado fundamentalmente en la aleatorización y el enmascaramiento), flujo de pacientes que considere las pérdidas (pre y postaleatorización), y análisis de los resultados por intención de tratar⁴⁵. En la CC Neonatal se detecta que en el 60% de las RS se admiten también los EC casi aleatorizados (lo que conlleva mayor posibilidad de sesgos que los EC aleatorizados).

Los aspectos bibliométricos de los EC en la CC Neonatal ya han sido analizados por Sinclair et al⁹: son generalmente de pequeño tamaño (53 pacientes de media por EC, y sólo una cuarta parte de los EC superaban los 100 pacientes) y, en consecuencia, con bajo potencia estadística (notables excepciones son los EC sobre surfactante y ventilación mecánica); sólo un 15% de los EC incluidos eran multicéntricos. Otro aspecto de gran interés en el EC es la elección de la variable principal de valoración (*end point*), basado en tres aspectos: credibilidad biológica, importancia clínica y ser potencialmente respondida con la intervención en estudio. El problema encontrado en los *end point* de los EC en Neonatología es el excesivo uso de variables continuas (que, generalmente, son variables subrogadas) y, en los que se utilizan variables discretas, éstas generalmente se analizan a corto plazo (< 6 meses, lo que resulta insuficiente para valorar el crecimiento y el desarrollo de los neonatos sometidos a la intervención) y se diseñan para detectar reducciones de riesgo importantes (una media del 50%, lo que conlleva que puedan no detectarse efectos terapéuticos modestos, pero importantes)¹².

Pocas RS en la CC Neonatal están fundamentadas en EC controlados que analicen el pronóstico a largo plazo entre los niños supervivientes. La experiencia en ciertas

intervenciones terapéuticas en Neonatología (p. ej., oxigenoterapia, dexametasona, indometacina, etc.) nos lleva a la conclusión de que es necesario un correcto seguimiento a medio y largo plazo de los pacientes para estar bien informados de la seguridad de la intervención. De forma ideal, los EC en perineonatalogía deberían incluir un conjunto de variables acerca de variables predictoras de pronóstico (p. ej., estudios de neuroimagen y pruebas de valoración neurológica estandarizadas). En este sentido tiene interés la puesta en marcha de bases de datos de pacientes (*neonatal networks*), que tienen la capacidad de detectar moderados efectos de tratamiento por medio de EC con suficiente tamaño y poder, y también la capacidad de realizar un seguimiento suficiente de los neonatos supervivientes durante la infancia para valorar el desarrollo neurológico y otros efectos a largo plazo de las intervenciones en el período neonatal⁹.

Esta diferente "calidad" intrínseca de las RS es lo que plantea la posibilidad de revisar las RS (*reviewing the reviews*)¹³⁻¹⁵. Aunque se ha demostrado que las RS de la CC tienen mayor calidad metodológica que las RS publicadas en revistas biomédicas⁴⁶, éstas no están exentas de ser mejorables, tal como se demuestra en el estudio de Olsen et al¹¹: más de una cuarta parte de las 53 RS de la CC revisadas en 1998 presentaban algún problema mayor, principalmente respecto a sesgo en las conclusiones, problemas metodológicos y problemas estilísticos.

Se han identificado determinadas áreas de mejora en las RS de la CC Neonatal⁹: los objetivos de la revisión no siempre incluyen la variable(s) primaria de importancia clínica; el pequeño tamaño y bajo poder estadístico de la mayoría de la RS para contestar a la pregunta primaria de la investigación; el grado de acuerdo entre los revisores no siempre está definido; las conclusiones consideradas "implicaciones para la práctica" a veces son consideradas excesivamente sólidas y las conclusiones consideradas "implicaciones para la investigación" no han sido usadas por los revisores de forma consistente (a veces esta sección se utiliza para afirmar vagamente que se precisan más EC para contestar a la pregunta de la RS, mientras que en otras ocasiones se describe qué EC son necesarios para contestar otras preguntas que se derivan de estos resultados).

Todo lo expuesto hasta ahora se deriva en que, en casi la mitad de las RS de la CC Neonatal de nuestro estudio, exista insuficiente evidencia científica para obtener una conclusión (favorable o desfavorable) a una de las intervenciones terapéuticas analizadas, a pesar de la solidez de la metodología de los Grupos Colaboradores de Revisión, y el apoyo de las personas que trabajan en los Grupos de Metodología (*Methods Working Group*), los Ámbitos (*Fields*), la Red de Consumidores (*Consumer's Network*) y los Centros Cochrane. En general, se aprecia un alto grado de conformidad en las RS con los estándares metodológicos de la CC, lo que se puede atribuir al

seguimiento de las normas del Cochrane Reviewer's Handbook y al riguroso proceso de revisión a que son sometidos los protocolos y revisiones.

En una quinta parte de las RS de la CC Neonatal se declara que puede existir conflicto de interés con alguno de los autores responsable de ésta. El declarar este aspecto es un sello de honestidad imprescindible en la investigación científica, y un apartado esencial en el manual de la CC, para evitar que la *evidence-biased medicine* limite los resultados de la *evidence-based medicine*. La MBE presenta algunas limitaciones, tanto en la construcción como en la diseminación de la "evidencia"⁴⁷. Una tendencia natural es que la "evidencia" es mucho más evidente cuando favorece a los intereses comerciales que a los intereses de los pacientes, de ahí la obligación de declarar los posibles conflictos de interés en las RS.

El área de la perineonatalogía conserva ejemplos de intervenciones terapéuticas que en un momento, aplicando un razonamiento deductivo, se pensó que eran beneficiosas, pero que posteriormente, tras aplicar un razonamiento científico inductivo, no se confirmó tal hecho o resultaron ser perjudiciales. En la tabla 8 exponemos algunos ejemplos, recientemente analizados por Ambalavanan y Whyte⁴⁸, de intervenciones terapéuticas neonatales no soportadas por la "evidencia" científica. Una estrategia basada en la evidencia tiene mucho que aportar a la neonatología, ya que el análisis de EC multicéntricos o un metaanálisis permite valorar científicamente la eficacia, la seguridad y los resultados a largo plazo de algunos tratamientos^{49,50}.

Para mejorar el cuidado de nuestros recién nacidos debemos basar nuestra práctica clínica en las mejores pruebas científicas y realizar toma de decisiones basadas en la evidencia científica, en función de los pasos que propone Muir en su libro *Evidence-Based Healthcare*⁵¹:

1. ¿Este método de investigación es el mejor para contestar a nuestra pregunta clínica estructurada?
2. ¿Esta investigación es de calidad científica adecuada?
3. ¿Cuál es la importancia clínica de los efectos beneficiosos y perjudiciales encontrados?
4. ¿Son los resultados de la investigación generalizables a la población general de la que se extrajo la muestra del estudio?
5. ¿Son los resultados aplicables a nuestra población?
6. ¿Son los resultados relevantes para mi paciente?

Las RS de la CC responden a todas las respuestas anteriores con criterios de calidad, lo que garantiza que sea una herramienta bibliográfica muy útil para fundamentar nuestras tomas de decisiones basadas en las mejores pruebas científicas. La CC Neonatal es una herramienta de calidad para realizar una toma de decisiones basada en pruebas, y tras el análisis bibliométrico de las áreas temáticas de estudio (desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo) puede asegurarse una correcta "evidencia"

TABLA 8. Intervenciones terapéuticas en Neonatología sin un soporte adecuado de "evidencia" científica*

Intervenciones terapéuticas no evaluadas totalmente	
Respiratorio	Metilxantinas en la apnea del prematuro
	Oxigenoterapia al 100 % en la reanimación neonatal
	Aspiración endotraqueal en la reanimación de recién nacidos teñidos de meconio con depresión neurológica
	Sedación/analgesia en la ventilación mecánica neonatal
	Fisioterapia respiratoria en la ventilación mecánica neonatal
	Corticoides inhalados en la enfermedad pulmonar crónica
	Diuréticos y broncodilatadores en la enfermedad pulmonar crónica
	Monitorización domiciliaria para prevenir la muerte súbita del lactante
Gastroenterología-nutrición	Pautas de nutrición "lenta" en el prematuro
	Suplementación con aminoácidos en los primeros 3 días de vida
	Tratamiento médico y quirúrgico del reflujo gastroesofágico
	Fenobarbital o ácido ursodesoxicólico en la colestasis neonatal
Cardiovascular	Inotrópicos en la hipotensión arterial del prematuro
	Alcalosis metabólica en la hipertensión pulmonar persistente neonatal
	Utilidad del masaje torácico en la reanimación neonatal
Neurológico	Fenobarbital en convulsiones neonatales
Medio interno	Fototerapia en prematuros con bajo niveles de bilirrubina (< 7-10 mg/dl)
	Tratamiento de la acidosis metabólica con bicarbonato
Infeccioso	Antibioticoterapia empírica tras el nacimiento en prematuros asintomáticos
	Profilaxis antibiótica en niños con leve hidronefrosis
Intervenciones terapéuticas que, al ser evaluadas, demuestran ser inefectivas o peligrosas	
Respiratorio	Corticoides posnatales en la enfermedad pulmonar crónica
	Diuréticos para la dilatación ventricular posthemorrágica en prematuros
	Mantenimiento de gases sanguíneos "normales" en neonatos con ventilación mecánica
	Aspiración endotraqueal en la reanimación de recién nacidos teñidos de meconio vigorosos al nacimiento
Gastroenterología-nutrición	Alimentación enteral continua o transpilórica en el reflujo gastroesofágico o intolerancia digestiva

*Modificada de referencia 48.

científica en la toma de decisiones realizadas en ciertos temas (principalmente respiratorio y gastroenterología-nutrición), mientras que en otras enfermedades muy prevalentes en la práctica neonatológica se han realizado pocas RS (principalmente en las áreas temáticas de infeccioso, neurológico y cardiovascular).

Los resultados de este análisis bibliométrico de la CC Neonatal debe ser tenido en cuenta como orientación a la hora de plantear la investigación de futuras RS, tal como

se aprecia en los Protocolos de la CC Neonatal que están en marcha. ¿Qué aspectos deben ser evaluados en las nuevas RS de la CC Neonatal? Como siempre ocurre en esta cuestión, interesa establecer prioridades, dedicando especial atención a aquellos cuya eficacia no esté contrastada, presenten resultados mejorables, sean muy frecuentes, comprometan un gran consumo de recursos, tengan una variabilidad inexplicada o una relación coste-efectividad desfavorable⁵².

De momento muchas decisiones clínicas en neonatología deben realizarse en ausencia de evidencia de alta calidad para guiar la práctica clínica diaria. Nos interesa buscar EC y RS, pero también estudios comparativos (*benchmarking*) que analicen variaciones en los resultados de unidades asistenciales que aplican distintas pautas de actuación^{53,54}. Se entiende como *benchmarking* al proceso de identificar a una institución como líder en alguno de los resultados (*outcomes*) de una intervención sanitaria, estudiar en detalle el proceso de los cuidados y, entonces, promover sus prácticas con el objetivo de mejorar los propios resultados⁵⁵. En neonatología se tiene la fortuna de disponer de una organización que permite realizar *benchmarking* y mejora de la calidad: el Vermont-Oxford Network, que se estableció en 1998, y que es una amplia base de datos de pacientes (*neonatal network*) cuyo objetivo es mejorar la efectividad y eficiencia de la asistencia neonatal (principalmente en las unidades de cuidados intensivos [UCI] neonatales), a través de un programa coordinado de investigación, educación y proyectos de mejora de la calidad asistencial basado en grandes estudios multicéntricos que permitirán resolver importantes preguntas clínicas aún sin respuesta⁵³. En España se ha puesto en marcha desde hace más de un año una base de datos de pacientes prematuros de menos de 1.500 g (SEN1500) cuyos objetivos son equiparables a los del Vermont-Oxford Network. El *benchmarking* es una herramienta de apoyo para producir estos cambios y complementa las mejoras derivadas de la MBE⁵⁵, aunque se reconocen varias limitaciones: sólo es apropiada en áreas donde no existen pruebas definitivas de la superioridad de un tratamiento y pueden existir mejores prácticas que no han sido aún descubiertas.

En conclusión, los indicadores bibliométricos obtenidos de las RS de la CC Neonatal permiten apoyar su importancia como fuente de información secundaria, pero nos orienta a la necesidad de realizar una mirada crítica (*reviewing the reviews*) en función de las diferencias cualitativas detectadas entre las diferentes RS publicadas, pues no todas tendrán el mismo valor a la hora de poder modificar nuestra práctica clínica. Es decir, el hecho de que la CC Neonatal publique RS no es garantía absoluta de calidad científica, y cada RS debe ser analizada de manera objetiva y sistemática de la misma forma que se establece para un artículo original.

Los cambios en el futuro inmediato incluyen la necesidad de mayores y mejores EC en estas áreas de estudio, así como la preparación de RS sobre temas aún no estudiados, implementar estudios diagnósticos (y no sólo de intervención terapéutica o preventiva) y la necesidad de mantener (y aumentar) el ritmo de actualización (*update*) de las RS.

La toma de decisiones en la práctica clínica en Neonatología debe fundamentarse en las mejores pruebas científicas obtenidas de la revisión sistemática, rigurosa y sin sesgos de la literatura científica, en la conjunción con la experiencia clínica del neonatólogo, la disponibilidad de recursos y los valores y preferencia de los pacientes (en este caso, de los padres).

BIBLIOGRAFÍA

1. Evidence-Based Medicine Working Group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992;268:2420-5.
2. González de Dios J. Toma de decisiones en la práctica clínica: del modelo tradicional al nuevo modelo basado en pruebas. *Pediatr Integral* 2003;6:19-26.
3. González de Dios J. Búsqueda de información en Pediatría basada en la evidencia (II): fuentes de información secundarias y primarias. *Rev Esp Pediatr* 2003;59:259-73.
4. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (II): la revisión sistemática. *Rev Esp Pediatr* 1999;55:250-6.
5. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (III): el metaanálisis. *Rev Esp Pediatr* 1999;55:368-76.
6. López Arrieta JM, Qizilbash N. La medicina basada en pruebas: revisiones sistemáticas. *La Colaboración Cochrane. Med Clin (Barc)* 1996;107:581-5.
7. Sinclair JC, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Introduction to neonatal systematic reviews. *Pediatrics* 1997;100:892-5.
8. Soll RF, Andruscavage L. The principles and practice of Evidence-based neonatology. *Pediatrics* 1999;103:215-24.
9. Sinclair JC, Haughton DE, Bracken MB, Horbar JD, Soll RF. Cochrane neonatal systematic reviews: A survey of the evidence for neonatal therapies. *Clin Perinatol* 2003;30:285-304.
10. Jordens CF, Hawe P, Irwig LM, Henderson-Smart DJ, Ryan M, Donoghue DA, et al. Use of systematic reviews of randomized trials by Australian neonatologists and obstetricians. *Med J Aust* 1998;168:267-70.
11. Olsen O, Middleton P, Ezzo J, Gøtzsche PC, Hadhazy V. Quality of Cochrane reviews: assessment of sample from 1998. *BMJ* 2001;323:829-32.
12. Zhang B, Schmidt B. Do we measure the right end points? A systematic review of primary outcomes in recent neonatal randomized trials. *J Pediatr* 2001;138:76-80.
13. Ezzo J, Bausell B, Moerman DE, Berman B, Hadhazy V. Reviewing the reviews. How strong is the evidence? How clear are the conclusions? *Int J Technol Assess Health Care* 2001;17:457-66.
14. Devereaux PJ, Manns BJ, Ghali WA, Quan H, Guyatt GH. Reviewing the reviewers: the quality of reporting in three secondary journals. *CMAJ* 2001;164:1573-6.
15. Davidoff F. Reports of reports: How good are secondary publications in medicine? *CMAJ* 2001;164:1580-1.

16. López Piñero JM, Terrada ML. Los indicadores bibliométricos y la evaluación de la actividad científico-médica (I): Usos y abusos de la bibliometría. *Med Clin (Barc)* 1992;98:64-8.
17. González de Dios J, Moya M, Mateo MA. Indicadores bibliométricos: características y limitaciones en el análisis de la actividad científica. *An Esp Pediatr* 1997;47:235-44.
18. González de Dios J, Moya M. Estudio bibliométrico de "Anales Españoles de Pediatría" (Década 1984-1993) I: Análisis de los artículos publicados. *An Esp Pediatr* 1995;42:2-10.
19. González de Dios J. Anales Españoles de Pediatría-2001: Evolución de los indicadores bibliométricos de calidad científica. *An Esp Pediatr* 2002;57:141-51.
20. Bonfill X, Martí J. Revisiones sistemáticas en enfermedades infecciosas. *La Colaboración Cochrane. Enferm Infecc Microbiol Clin* 1999;17(Supl 2):15-21.
21. Mallett S, Clarke M. The typical Cochrane review. How many trials? How many participants? *Int J Technol Assess Health Care* 2002;18:820-3.
22. Conde Agudelo A, Díaz Roselló JL, Belizam J. Kangaroo mother care to reduce morbidity and mortality in low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD002771.
23. Balaguer A, Escribano J, Roqué M. Infant position in neonates receiving mechanical ventilation. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD003668.
24. Slawson DC, Shaughnessy AF. Obtaining useful information from expert based sources. *BMJ* 1977;314:947-99.
25. Kuschel CA, Harding JE. Calcium and phosphorus supplementation of human milk for preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD003310.
26. Kuschel CA, Harding JE. Carbohydrate supplementation of human milk to promote growth in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD000280.
27. Darlow BA, Graham PJ. Vitamin A supplementation for preventing morbidity and mortality in very low birthweight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000501.
28. Shah P, Shah V. Continuous heparin infusion to prevent thrombosis and catheter occlusion in neonates with peripherally placed percutaneous central venous catheters. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;3:CD002772.
29. Huang RC, Forbes DA, Davies MW. Feed thickener for newborn infants with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD003211.
30. Davies MW, Davis PG. Nebulized racemic epinephrine for extubation of newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD000506.
31. Zino AJ, Davies MW, Davis PG. Epinephrine for the resuscitation of apparently stillborn or extremely bradycardic newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;2:CD003849.
32. Moham P, Haque K. Oral immunoglobulin for the prevention of rotavirus infection in low birth weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;3:CD003740.
33. Kecskes ZB, Davies MW. Rapid correction of early metabolic acidemia in comparison with placebo, no intervention or slow correction in LBW infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD002976.
34. Halliday HL, Ehrenkranz RA, Doyle LW. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD001146.
35. Soll RF, Blanco F. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD000144.
36. Henderson-Smart DJ, Bhuta T, Cools F, Offringa M. Elective high frequency oscillatory ventilation versus conventional ventilation for acute pulmonary dysfunction in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;1:CD000104.
37. Greenough A, Milner AD, Dimitrou G. Synchronized mechanical ventilation for respiratory support in newborn infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD000456.
38. Finer NN, Barrington KJ. Nitric oxide for respiratory failure in infants born at or near term. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD000399.
39. Mills JE, Tudehope D. Fiberoptic phototherapy for neonatal jaundice. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;1:CD002060.
40. Symington A, Pinelli J. Developmental care for promoting development and preventing morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD001814.
41. Stevens B, Yamada J, Ohlsson A. Sucrose for analgesia in newborn infants undergoing painful procedures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD001069.
42. Ohlsson A, Lacy JB. Intravenous immunoglobulin for preventing infection in preterm and/or low-birth-weight infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;2:CD000361.
43. Fowlie PW, Davis PG. Prophylactic intravenous indomethacin for preventing mortality and morbidity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;3:CD000174.
44. Puckett RM, Offringa M. Prophylactic vitamin K for vitamin K deficiency bleeding in neonates. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;4:CD002776.
45. González de Dios J. Las mejores evidencias (o pruebas) científicas (I): el ensayo clínico. *Rev Esp Pediatr* 1999;55:157-65.
46. Jadad AR, Cook DJ, José A, Klassen TP, Tugwell P, Moher M, et al. Methodology and reports of systematic reviews and meta-analyses. A comparison of Cochrane reviews with articles published in paper-based journals. *JAMA* 1998;280:278-80.
47. Peiró S. Limitaciones y autolimitaciones de la medicina basada en la evidencia para la práctica clínica y la atención sanitaria. *Med Clin (Barc)* 2002;118(Supl 3):49-56.
48. Ambalavanan N, Whyte RK. The mismatch between evidence and practice. Common therapies in search of evidence. *Clin Perinatol* 2003;30:305-31.
49. Soll RF, Andruscavage L. The principles and practice of Evidence-based neonatology. *Pediatrics* 1999;103:215-24.
50. Moyer VA, Elliott EJ. Evidence-based pediatrics: The future is now. *J Pediatr* 2000;136:282-4.
51. Muir Gray JA. Evidence-Based Healthcare. How to make Health Policy and Management Decisions. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2003.
52. Del Llano Señaris JE, Meneu de Guillema R. Asistencia sanitaria basada en la evidencia. *Med Clin (Barc)* 1999;112(Supl 1):90-6.
53. Horbar JD. The Vermont Oxford Network: Evidence-Based Quality Improvement for Neonatology. *Pediatrics* 1999;103:350-9.
54. Lee SK, McMillan DD, Ohlsson A, Pendray M, Synnes A, Whyte R, et al. Variations in practice and outcomes in the Canadian NICU Network: 1996-1997. *Pediatrics* 2000;106:1070-9.
55. Walsh MC. Benchmarking techniques to improve neonatal care: Uses and abuses. *Clin Perinatol* 2003;30:343-50.