14º curso actualización pediatría 2017

**Viernes 17 de febrero de 2017**
**Taller:**
**Pediatría basada en la evidencia para andar por la consulta**

**Ponentes/monitoras:**

- **Paz González Rodríguez**
  *Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.*
- **Victoria Martínez Rubio**
  *Pediatra. CS Los Fresnos. Torrejón de Ardoz, Madrid.*

**Textos disponibles en**
**www.aepap.org**

**¿Cómo citar este artículo?**

Martínez Rubio V, González Rodríguez P. Pediatría basada en la evidencia para andar por la consulta. En: AEPap (ed.). Curso de Actualización Pediatría 2017. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2017. p. 469-77.

# Pediatría basada en la evidencia para andar por la consulta

Victoria Martínez Rubio
*Pediatra. CS Los Fresnos. Torrejón de Ardoz, Madrid.*
*victmrubio@gmail.com*
Paz González Rodríguez
*Pediatra. CS Barrio del Pilar. Madrid.*
*pazgonz@gmail.com*

## RESUMEN

Los pediatras nos enfrentamos cada día, al desafío de proporcionar a nuestros pacientes una asistencia de calidad. Para ello, debemos ser capaces de estar al día, seleccionar los mejores tratamientos y las pruebas diagnósticas más adecuadas, conocer la evolución y el pronóstico de las enfermedades e informar sobre los factores de riesgo y las actividades preventivas más eficaces, en un marco en el que aumentan los conocimientos y las expectativas de los pacientes y la presión para racionalizar el consumo de recursos, con una disponibilidad de tiempo muy limitada la mayoría de las veces.

La Pediatría basada en la evidencia (PBE) intenta reducir la variabilidad y mejorar la práctica clínica. Proporciona herramientas que nos permiten en poco tiempo plantear una pregunta, realizar una búsqueda en las bases de datos, analizar los artículos encontrados, valorar la importancia de la información obtenida y su aplicabilidad a nuestros pacientes teniendo en cuenta sus valores y circunstancias.

Aunque puede parecer que integrar la PBE en la práctica diaria es algo difícil y costoso en tiempo y esfuerzo, el aprendizaje y la práctica convierten estas herramientas en rutinas sencillas que facilitan y mejoran nuestro trabajo.

## INTRODUCCIÓN

En el día a día de la consulta nos planteamos preguntas para las que no siempre disponemos de una respuesta adecuada. Los conocimientos adquiridos en el periodo de formación pierden vigencia a la luz de las nuevas investigaciones. Los profesionales nos enfrentamos al desafío de proporcionar una asistencia de calidad en un entorno cambiante, en el que existen cada vez más opciones de tratamiento y pruebas diagnósticas, y en el que los pacientes tienen cada vez más información y expectativas.

En este escenario complejo, ¿tomamos las mejores decisiones clínicas posibles? La realidad es que utilizamos frecuentemente procedimientos, que no han probado su eficacia en estudios científicos de calidad y que existe una gran variabilidad en la práctica médica.

La medicina basada en la evidencia (MBE) o basada en pruebas, intenta reducir la variabilidad y mejorar la práctica clínica, facilitando el acceso a los resultados de la investigación, analizándolos y presentándolos de manera que sean útiles a la hora de tomar decisiones.

En conjunto la MBE es un proceso que incluye cinco pasos[1]:

1. Convertir la necesidad de información (sobre cualquier aspecto de la práctica clínica, prevención, diagnóstico, pronóstico, tratamiento, etiología) en **una pregunta clínica (PC)**.

2. **Buscar las mejores publicaciones** que puedan responder a dicha pregunta.

3. **Evaluar los estudios de forma crítica,** la validez, el impacto de sus resultados (el tamaño del efecto) y su aplicabilidad (utilidad en la práctica clínica).

4. **Integrar la valoración crítica con la experiencia clínica individual** y con los valores y circunstancias propias de cada paciente.

5. **Evaluar la efectividad-eficacia** en la ejecución de los pasos 1-4 con el objeto de mejorar progresivamente nuestras habilidades.

En resumen, la MBE proporciona herramientas útiles para poder tratar a los pacientes con las mejores pruebas disponibles, teniendo en cuenta sus intereses y opiniones.

## EL PROCESO DE LA MBE

### Preguntar

La formulación de una pregunta clínica específica requiere su división en cuatro partes bien diferenciadas:

1. El **P**aciente o problema de interés

2. El tipo de **I**ntervención principal, que dependiendo del aspecto de la práctica clínica que se trate podrá ser un tratamiento, una prueba diagnóstica, un factor pronóstico, etc.

3. La **C**omparación de la intervención (cuando sea pertinente, pues en ocasiones se formulan PC en las que no es necesario realizar ninguna comparación)

4. El resultado clínico de interés (***O**utcome* en inglés).

Se forma así el acrónimo PICO al que nos referimos cuando hablamos de estas preguntas. Veamos un ejemplo (Tabla 1).

Una pregunta PICO debe:

- Ser relevante y sencilla
- Utilizar palabras que faciliten la búsqueda y recuperación de información
- Estar formulada de tal forma que ayude a identificar el tipo de estudio que con más probabilidad podrá responderla (Tabla 2).

**Tabla 1.** Componentes de una pregunta clínica específica

| Paciente o problema de interés | Intervención (causa, prueba diagnóstica, tratamiento) | Comparación de la intervención | *Outcome* o resultado |
|---|---|---|---|
| En niños con otitis media aguda, | el tratamiento con antibióticos y analgésicos | comparado con el tratamiento solo con analgésicos, | ¿disminuye la duración de los síntomas? |

**Tabla 2.** Identificación del diseño de estudios que mejor pueden responder a cada tipo de pregunta

| Pregunta clínica sobre | Tipo de estudio que mejor puede responderla |
|---|---|
| Intervención | Revisión sistemática<br>Ensayo clínico aleatorizado y controlado |
| Frecuencia | Revisión sistemática<br>Estudio de cohortes<br>Estudio transversal |
| Diagnóstico | Revisión sistemática<br>Estudio transversal (muestra seleccionada aleatoriamente o de forma consecutiva) |
| Etiología | Revisión sistemática<br>Estudio de cohortes<br>Caso-control |
| Pronóstico | Revisión sistemática<br>Estudio de cohortes-supervivencia |

## Indagar

Una vez formulada la PC, el siguiente paso es buscar una respuesta. Para ello es deseable consultar las fuentes de información más fiables que faciliten una búsqueda rápida y respondan a la duda planteada.

Las fuentes bibliográficas se pueden dividir en dos grandes grupos:

- **Fuentes de información primarias o "tradicionales"**: son los estudios básicos publicados en las revistas científicas clásicas. En ellos es necesario realizar una valoración crítica de los artículos, para analizar su validez, importancia y aplicabilidad.

- **Fuentes de información secundaria**: se basan en los anteriores, pero ya suelen llevar implícita la valoración crítica de los documentos y su análisis.

**La pirámide de Haynes** (Fig. 1) resume los niveles de organización de la evidencia en la investigación:

- **Estudios primarios** (ensayos clínicos, estudios de pruebas diagnósticas, de cohortes, etc.), que se encuentran en la base de la pirámide. En conjunto comprende las revistas médicas tradicionales indexadas en bases de datos como PubMed y Embase.

- **Síntesis**: a partir de este segundo escalón ya nos encontramos información secundaria. Las síntesis incluyen las revisiones sistemáticas (Cochrane Library http://www.cochranelibrary.com/) que aportan una revisión estructurada del tema a tratar con el objetivo de proporcionar información clara y fiable.

- **Sinopsis**: consisten en resúmenes estructurados con una valoración crítica de estudios primarios. Se pueden enumerar los siguientes: *BestBets*: http://www.

bestbets.org/; *ARIF*: http://www.arif.bham.ac.uk/; *EBM*: http://ebm.bmj.com/; *Evidence-based nursing*, *Bandolier* y *Evidencias en Pediatría*, publicación en español de la AEP y la AEPap, que publica en resúmenes estructurados los mejores artículos de Pediatría.

**Figura 1.** Pirámide de Haynes

- **Sumarios:** resúmenes colectivos de varios artículos o estudios sobre un tema: *Clinical Evidence* http://clinicalevidence.bmj.com/x/index.html, *UpToDate* http://www.uptodate.com/es/home, Guías de práctica clínica http://portal.guiasalud.es/web/guest/home.

- **Sistemas de apoyo en las decisiones clínicas:** al final de la pirámide se encuentran los sistemas de ayuda en la toma de decisiones. Entre ellos destacan los **servicios de preguntas y respuestas**. Estos son servicios dirigidos a los profesionales que ofrecen respuestas rápidas basadas en la evidencia, a preguntas que surgen desde la actividad asistencial. No se trata de recomendaciones específicas, ni de una revisión sistemática sobre un tema; sino que, tras una búsqueda protocolizada, se resumen las conclusiones de las referencias encontradas. Las respuestas se pueden consultar en la base de datos (banco de preguntas) del proveedor del servicio, que suelen ser servicios de salud: CLEAR http://www.knowledge.scot.nhs.uk/clear.aspx y en España en Murcia (PREEVID http://www.murciasalud.es/preevid.php) o iniciativas de profesionales (FPIN http://www.fpin.org/.) Otra forma de encontrar la información de forma organizada y accesible es utilizar los **metabuscadores**. El más utilizado por su calidad y accesibilidad es TRIP database (Turning Research Into Practice). Permite el acceso libre con una opción Premium (de pago) que amplia algunas posibilidades como imágenes, acceso a texto completo de algunos artículos: https://www.tripdatabase.com/. De especial interés es Epistemonikos http://www.epistemonikos.org/es/ cuyo objetivo es proveer acceso rápido a las revisiones sistemáticas de salud. Está editado en varios idiomas.

## VALORAR CRÍTICAMENTE LOS ESTUDIOS

Tras la búsqueda y la obtención del artículo de interés, el siguiente paso es analizar la calidad de la publicación. Para esta valoración se han desarrollado guías que resumen los pasos a seguir a la hora de establecer si la información obtenida es válida, fiable y aplicable.

El Grupo de Trabajo de Medicina Basada en la Evidencia de la universidad canadiense de McMaster, publica desde 1993 en la revista *JAMA* una serie de artículos con el título de "Guías para usuarios de la literatura médica", en el que presenta guiones para ayudar a leer los diferentes tipos de artículos científicos[2].

Siguiendo estas recomendaciones, otros grupos como la **iniciativa CASP** (Critical Appraisal Skills Prgramme/Programa de habilidades de lectura crítica) han creado herramientas para facilitar la lectura crítica de artículos científicos[3]. Expondremos a continuación unas pautas básicas sobre cómo afrontar la valoración crítica de los principales tipos de estudios que nos encontraremos en nuestra búsqueda de información.

## VALORACIÓN CRÍTICA DE GUÍAS DE PRÁCTICA CLÍNICA

Las guías de práctica clínica (GPC) son conjuntos de directrices elaboradas sistemáticamente para asistir a los clínicos y a los pacientes en la toma de decisiones sobre

la atención sanitaria adecuada para problemas clínicos específicos[4].

Una GPC debe cumplir los siguientes requisitos[5]:

1. Debe estar dirigida a un objetivo claro y bien definido y orientada a un determinado tipo de usuarios.

2. Debe explicar cómo se ha hecho la búsqueda de la evidencia (bases de datos consultadas y palabras claves utilizadas para las búsquedas) y qué criterios de inclusión y exclusión se han aplicado a las evidencias encontradas.

3. Deberían haberse valorado todas las posibles prácticas aplicables y todos los posibles resultados.

4. Deben aparecer datos de coste/beneficio y desde qué punto de vista se valora este para poder decidir si dichas valoraciones son aplicables a nuestra práctica o no.

5. Los autores de la GPC deben dejar claros los métodos utilizados para formular las recomendaciones de la misma, especificando el tipo y la calidad de la evidencia en la que se basa cada recomendación.

6. En cada una de ellas deben haberse considerado los beneficios en salud, los efectos secundarios y los riesgos de las intervenciones a las que se hace referencia.

7. Es importante saber si se han tenido en cuenta las preferencias de los pacientes, que son raramente consideradas.

8. Las intervenciones deben ser descritas con el suficiente detalle como para que el usuario sea capaz de detectar si son aplicables o no a sus pacientes concretos

9. Las recomendaciones clave deben ser fácilmente identificables y no ambiguas. Los beneficios deben siempre superar a los riesgos y costes de las mismas

10. La fuerza o grado de una recomendación debe estar basada en la calidad de las investigaciones que apoyan dicha evidencia, en la magnitud y consistencia de los resultados positivos frente a los negativos y en el valor relativo de los diferentes resultados.

11. Deben constar en toda GPC los conflictos de intereses de los autores y editorial de la guía y el tipo de profesionales que conforman el equipo responsable de la elaboración que será más fiable cuanto más variable sea su procedencia.

12. Por último, habrá que comprobar el grado de actualización de la GPC basándonos en las fechas de las evidencias más recientes y las de las recomendaciones.

Se han elaborado diferentes sistemas (AGREE[6], GRADE o ADAPTE) que sirven como herramientas para llevar a cabo estas valoraciones.

## VALORACIÓN CRÍTICA DE REVISIONES SISTEMÁTICAS

Una revisión sistemática (RS) es un artículo de investigación sobre una pregunta concreta, que identifica estudios relevantes, valorando su calidad y sintetizando sus resultados utilizando una metodología científica. El metanálisis es una técnica estadística que puede completar o no una RS y trata de combinar los resultados de los diversos estudios individuales de la RS para lograr sintetizarlos y dar una estimación global[7].

Cuando nos enfrentamos a una RS deberemos preguntarnos por su[8]:

■ Validez:

- ¿Se hizo la revisión sobre una pregunta claramente definida?
- ¿Buscaron los autores el tipo de artículos adecuados?
- ¿Cree que estaban incluidos los estudios importantes y pertinentes?

- ¿Cree que se ha valorado adecuadamente la calidad de los estudios incluidos?
- Si se han mezclado resultados de los estudios incluidos (para hacer un metanálisis), ¿era razonable hacer eso?

■ Importancia de sus resultados:

- ¿Cuál es el resultado global?
- ¿Está claramente expresado? ¿En qué parámetros se expresa?: número necesario a tratar (NNT), *odds ratio* (OR), riesgo relativo (RR), etc.
- ¿Cómo de precisos son los resultados (cuáles son sus intervalos de confianza)?

■ Aplicabilidad en nuestro medio:

- ¿Cree que los pacientes cubiertos por la revisión son suficientemente parecidos a sus pacientes?
- ¿Cree que se han considerado todos los resultados de importancia clínica para tomar la decisión?
- Los beneficios que se pretende obtener ¿justifican los riesgos y los costes?

## VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS SOBRE PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

La investigación sobre pruebas diagnósticas (PD) tiene como objetivo estimar la capacidad discriminatoria de estas entre enfermos y no enfermos (sensibilidad-especificidad), determinar el rendimiento de la misma (valores predictivos) o evaluar la utilidad y satisfacción de un procedimiento diagnóstico. La utilidad de una PD depende de su capacidad de producir los mismos resultados cada vez que se aplica en similares condiciones (fiabilidad) y de que sus mediciones reflejen exactamente el fenómeno que se intenta medir (validez o exactitud), pero también de su rendimiento clínico y de su coste[9].

Al valorar un estudio sobre pruebas diagnósticas tendremos, como siempre, que analizar (siguiendo las orientaciones del programa CASPe):

■ Validez de los resultados:

- ¿Existió una comparación con una prueba de referencia adecuada?
- ¿Incluye la muestra un espectro adecuado de pacientes?
- ¿Existe una adecuada descripción de la prueba?
- ¿Hubo una evaluación ciega de los resultados?
- ¿La decisión de realizar el patrón-oro fue independiente de los resultados?

■ Resultados:

- ¿Se pueden calcular los cocientes de probabilidad?
- ¿Cuál es la precisión de los resultados?

■ Aplicabilidad:

- ¿Serán satisfactorios en nuestro medio la reproductibilidad de la prueba y su interpretación?
- ¿Es aceptable la prueba?
- ¿Modificarán los resultados de la prueba la decisión de cómo actuar en mis pacientes?

## VALORACIÓN CRÍTICA DE LOS ESTUDIOS DE PRONÓSTICO

El termino pronóstico hace referencia a los posibles resultados de una enfermedad y a la frecuencia con la que puede preverse que se produzcan (por ejemplo, curación, recaídas o muerte en pacientes con determinado tipo de cáncer). Los factores pronósticos pueden ser de diversos tipos, como demográficos (edad y sexo), específicos de la enfermedad (estadio o marcadores del tumor) o comórbidos (por ejemplo, otros procesos que acompañan a la enfermedad, como alteraciones analíticas, enfermedades asociadas).

Para valorar factores de riesgo y/o pronóstico se utilizan los estudios observacionales de cohortes y los estudios de casos y controles.

En los **estudios de cohortes** se sigue a uno o más grupos (cohortes) que todavía no han experimentado un episodio adverso y se registra el número de episodios que van apareciendo a lo largo del tiempo. Un estudio ideal de cohortes consta de una muestra bien definida de individuos representativos de la población de interés y utiliza criterios objetivos de resultado.

En los **estudios de casos y controles** un grupo de personas ya ha experimentado el episodio (casos) y se compara con otro de sanos (controles). En cada grupo hay sujetos con un factor pronóstico determinado (por ejemplo, los niños que se murieron de muerte súbita tuvieron más probabilidad de dormir de determinada manera, llevar chupete, tener humo en la habitación etc., que los que no murieron).

A la hora de valorar un estudio sobre pronóstico, es importante comprobar:

- Validez de los resultados:
  - El estudio se centra en un tema claramente definido.
  - La muestra es representativa y bien definida de pacientes en un momento similar de la enfermedad.
  - El seguimiento fue lo suficientemente prolongado y completo.
  - Se utilizaron criterios objetivos y no sesgados de resultados.
  - Se llevó a cabo un ajuste de los factores pronósticos importantes.
- Valoración de la importancia:
  - ¿Cuáles son los resultados?
  - ¿Cómo son de precisas las estimaciones de la probabilidad?
- Aplicabilidad:
  - Los pacientes del estudio, ¿son similares a los míos?
  - ¿Van a influir estos resultados en mi decisión clínica?

## VALORACIÓN CRITICA DE ESTUDIOS SOBRE TRATAMIENTOS

El mejor tipo de estudios para valorar la eficacia de un tratamiento es el ensayo clínico aleatorizado (ECA). El ECA[10] es un estudio experimental en el cual el investigador controla las variables. Los pacientes son asignados de forma aleatoria a los distintos grupos de tratamientos que se comparan.

Valorar la calidad de un ECA incluye[11]:

- Valoración de la validez de los resultados. Debe existir:
  - Clara definición de los objetivos.
  - Asignación aleatoria.
  - Seguimiento adecuado.
  - Diseño ciego.
  - Similitud de las características basales de los grupos.
  - Igualdad de tratamiento en los grupos (salvo en la intervención estudiada).
- Valoración de la importancia[12]. La importancia clínica de un tratamiento se valora por:
  - La magnitud el efecto hallado que se puede expresar, según los casos, mediante:
    - El RR, la reducción relativa del riesgo, la reducción absoluta del riesgo, el NNT o la OR.
    - La diferencia de medias, de medianas, etc.
  - La precisión de los resultados se expresa a través de los intervalos de confianza. Cuanto más estrecho sea el intervalo de confianza, mayor es la precisión con la que se estima el efecto.
- Valoración de la aplicabilidad. Se debe tener en cuenta:
  - La reproducibilidad de los resultados.

- El análisis de todas las variables clínicamente importantes.
- La relación entre los beneficios y los perjuicios y costes.

## INTEGRAR LA VALORACIÓN CRÍTICA CON LA EXPERIENCIA CLÍNICA INDIVIDUAL. EL CONCEPTO DE IMPORTANCIA CLÍNICA

El proceso de valoración crítica de un estudio concluye con la decisión de si las conclusiones a que se llega en el mismo son clínicamente importantes para nuestra práctica y si serán aplicables en nuestros pacientes. Es un error frecuente juzgar la importancia de los resultados de un estudio, en función de su significación estadística. La significación estadística no informa de la dimensión o importancia de los resultados, tan solo de la probabilidad de que dichos resultados sean atribuibles al azar.

Si el tamaño del efecto encontrado en un estudio resulta insignificante desde el punto de vista clínico, no importa su nivel de significación, ya que su aplicabilidad será cuestionable. Por otra parte, cualquier diferencia por pequeña que sea, puede alcanzar significación estadística, si el tamaño muestral del estudio es suficientemente grande[13]. Por ejemplo, un resultado de un estudio sobre un tratamiento que, con una adecuada significación estadística, produce una reducción de la duración de síntomas gripales en 0,5 días, sin que prevenga medidas de resultado como muertes o ingresos en UCI, y que además incluya posibles efectos secundarios, probablemente no llevarán al clínico ni al paciente a utilizar dicho tratamiento. Será un resultado estadísticamente significativo, pero poco importante desde el punto de vista clínico.

En general consideramos clínicamente importantes aquellos resultados que, además de haber alcanzado significación estadística en un estudio válido, nos lleven a una modificación en nuestra práctica, que sea beneficiosa para el paciente, duradera, fácil de aplicar, aceptable y coste-efectiva.

## EVALUAR LA PRÁCTICA DE LA PEDIATRÍA BASADA EN LA EVIDENCIA

El quinto paso de la MBE es la autoevaluación. Debemos ser capaces de evaluar periódicamente nuestra forma de trabajar haciéndonos preguntas tales como:

1. ¿Me planteo preguntas clínicas en mi práctica diaria?
2. ¿Soy capaz de formularlas correctamente?
3. ¿Consigo hacer búsquedas bibliográficas eficaces?
4. ¿Hago valoraciones críticas de las evidencias externas que obtengo?
5. ¿Soy capaz de integrar las nuevas evidencias en mi práctica diaria?
6. ¿Mejora mi práctica con estas acciones?
7. ¿Qué parte de mi práctica clínica está basada en la evidencia?

Revisar frecuentemente nuestra práctica como pediatras y evaluar cómo afrontamos nuestra continua necesidad de actualizar los conocimientos, nos llevará, con toda probabilidad, a mejorar la atención que brindamos a nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Straus SE, Richardson WS, Glasziou P, Haynes RB. Evidence-based medicine. How to practice and teach EBM. Edinburgh: Elsevier Churchill Livingstone; 2005.
2. Oxman AD, Sackett DL, Guyatt GH. Users´guides to the medical literature I. How to get started. Evidence-Based Medicine Working Group. JAMA. 1993;270:2093-5.
3. CASPe. Programa de habilidades en lectura crítica español. [Fecha de acceso 8 nov 2016]. Disponible en www.redcaspe.org/herramientas/instrumentos

4. National Research Council. Clinical Practice Guidelines. We Can Trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.

5. Heneghan C, Badenoch D. Critical appraisal of guidelines. In: BMJ Books: Evidence-based medicine toolkit. Second Ed. Blackwell; 2006.p.21-6.

6. AGREE Next Steps Consortium (2009). El Instrumento AGREE II Versión electrónica. [Fecha de acceso 8 nov 2016]. Disponible en www.agreetrust.org; Versión en español: www.guiasalud.es/contenidos/documentos/Guias_Practica_Clinica/Spanish-AGREE-II.pdf

7. González de Dios J, Balaguer Santamaría A. Revisión sistemática y metanálisis (I): conceptos básicos. Evid Pediatr. 2007;3:107.

8. Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH. Users' guides to the medical literature, VI: how to use an overview. JAMA. 1994;272:1367-71.

9. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. Evaluación de artículos científicos sobre pruebas diagnósticas. Evid Pediatr. 2007;3:24.

10. González de Dios J, González Rodríguez MP. Evaluación de artículos científicos sobre intervenciones terapéuticas. Evid Pediatr. 2006;2:90.

11. Red CASPe. Programa de lectura crítica CASPe . 11 preguntas para entender un ensayo clínico. [Fecha de acceso 8 nov 2016]. Disponible en www.redcaspe.org/system/tdf/materiales/plantilla_ensayo_clinico_v1_0.pdf?file=1&type=node&id=158&force=

12. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Users' guides to the medical literature II. How to use an article about therapy or prevention. A. Are the results of the study valid? JAMA. 1993;270:2598-601.

13. Ochoa Sangrador C. Evaluación de la importancia de los resultados de estudios clínicos. Importancia clínica frente a significación estadística. Evid Pediatr. 2010;6:40.