

# MBE en cirugía pediátrica. Lectura crítica de artículos. Tratamiento (I)

V. Ibáñez Pradas<sup>1</sup>, V. Modesto Alapont<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. <sup>2</sup>Sección de UCI Pediátrica. Hospital Infantil La Fe, Valencia.

## INTRODUCCIÓN

Como vimos en el artículo introductorio a la serie<sup>(1)</sup>, la literatura médica ha de ser evaluada para valorar su nivel de evidencia, labor que realizan por nosotros las denominadas revistas secundarias, como el ACP Journal Club, la colaboración Cochrane o, más frecuentemente, nosotros mismos con la ayuda de las llamadas guías de lectura crítica. Esta labor de «evaluación», aunque pueda parecer farragosa en principio, nos permite, por un lado, conocer de forma rápida si merece la pena dedicar tiempo a un artículo y, por otro, limitar el número de artículos necesarios para mantenernos al día. Las guías de lectura crítica no son más que listas de verificación que deben cumplimentarse con los datos que obtenemos del estudio y que nos ayudarán a decidir sobre su idoneidad para responder a una pregunta clínica. En la tabla I se presenta la guía de lectura crítica que vamos a utilizar para los artículos sobre tratamiento. Pueden obtenerse guías similares en las páginas web de la red CASP España, (Critical Appraisal Skills Programme)<sup>(2)</sup> o del centro para la medicina basada en la evidencia de la Universidad de Oxford<sup>(3)</sup>.

¿En qué situaciones nos vamos a plantear la realización de una lectura crítica? Generalmente cuando queramos responder a una pregunta clínica determinada. Un ejemplo: en el último congreso ibérico de cirugía pediátrica, Vd. presencia una comunicación sobre el tratamiento de la hernia diafragmática congénita mediante terapia ventilatoria convencional, tras la que se establece cierta discusión en torno a la aplicación del ECMO en estos casos. A la vuelta, y puesto que la discusión se estableció en base a una serie de casos, decide buscar si existe una evidencia más sólida. Vd. sabe que la máxima evidencia sobre la eficacia de un tratamiento se consigue mediante un ensayo clínico aleatorizado, y

realiza una búsqueda bibliográfica a través de MEDLINE utilizando como palabras clave «congenital diaphragmatic hernia», «ECMO» limitando la búsqueda utilizando como tipo de artículo la opción «randomized controlled trial». El resultado son 18 referencias bibliográficas entre las que se incluyen ensayos con distintas terapias ventilatorias (óxido nítrico, ventilación de alta frecuencia)<sup>(4-7)</sup>, comparaciones entre cirugía precoz o tardía<sup>(8)</sup>, ensayos con ácido aminocaproico para prevenir el sangrado durante el uso del ECMO<sup>(9)</sup> y también un ensayo multicéntrico sobre el ECMO publicado en Pediatrics<sup>(10)</sup>, revista disponible en la biblioteca de su centro hospitalario, por el UK Collaborative ECMO Group.

## LECTURA CRÍTICA ¿QUÉ DEBEMOS PEDIRLE A UN ARTÍCULO SOBRE TRATAMIENTO?

Las tres preguntas genéricas a las que debemos responder son:

1. ¿Son válidos los resultados del estudio?
2. ¿Cuál es la importancia clínica de los resultados?
3. ¿Son aplicables los resultados a mis pacientes?

En este artículo nos centraremos en responder la primera cuestión, es decir, en evaluar su validez, entendiendo como tal su validez interna, que garantiza que sus resultados no estén sesgados.

## ANÁLISIS DE LA VALIDEZ

### Identificación de la pregunta clínica

La identificación de los elementos de la pregunta clínica nos permitirá, además de evaluar su validez interna (ausencia de sesgo), conocer su aplicabilidad, es decir, la generalización de sus resultados a nuestros pacientes, en el caso de que la muestra utilizada sea representativa. En la tabla II se muestran los criterios de inclusión en el estudio elegido, las

**Correspondencia:** Dr. V. Ibáñez Pradas. Unidad de Cirugía Pediátrica. Hospital General de Castellón. Avda Benicàssim sn 12004 Castellón.

Recibido: Agosto 2005

Aceptado: Septiembre 2005

**Tabla I** Guía de lectura crítica para artículos sobre tratamiento**¿Son válidos los resultados del estudio?***Criterios primarios*

- ¿Existe una pregunta clínica claramente definida?
- ¿La asignación de los pacientes fue aleatoria?
- ¿Se mantuvo oculta la secuencia de aleatorización?
- ¿El seguimiento de los pacientes fue completo?
- ¿Los pacientes se analizaron en el grupo al que fueron asignados?

*Criterios secundarios*

- ¿Se ha mantenido un diseño ciego respecto a los pacientes, los clínicos y el personal de estudio?
- ¿Los grupos eran similares al inicio del ensayo?
- Aparte de la intervención, ¿se han tratado a los dos grupos de la misma forma?

**¿Cuáles han sido los resultados?**

- ¿Cuál ha sido la magnitud del efecto del tratamiento?
- ¿Con qué precisión se ha estimado el efecto?

**¿Me resultarán útiles?**

- ¿Pueden aplicarse los resultados a mis pacientes?
- ¿Se han tenido en cuenta todos los resultados de importancia clínica?
- ¿Compensan los beneficios del tratamiento, los posibles efectos adversos y los costes?

intervenciones a comparar y los resultados registrados, siendo el principal la muerte o invalidez severa al año.

**La importancia de la aleatorización**

La segunda cuestión a responder, y posiblemente la más importante, es si el ensayo ha sido aleatorizado. Varias son las razones por las que es necesario que en un ensayo clínico exista una distribución aleatoria. La primera de ellas es que el muestreo aleatorio es imprescindible para que se cumplan los requisitos matemáticos de aplicación de los tests estadísticos. Toda la inferencia estadística y el cálculo de probabilidades se basan en el estudio de muestras extraídas al azar. La aleatorización es el único momento del diseño experimental en el que se introducen explícitamente las leyes del azar: ellas rigen la distribución de frecuencias teóricas que vamos a comparar con las frecuencias observadas. Así pues, sólo la aleatorización da sentido real al uso de los tests estadísticos (buscar la «p» o el intervalo de confianza (IC) al 95%), que se utilizan para medir el poder del azar en los resultados que se están encontrando.

La segunda es que la aleatorización de muestras grandes es el único método conocido de evitar el sesgo de confusión. Si en un experimento partimos inicialmente de dos muestras idénticas, y sobre una de ellas (pero no sobre la otra) realizamos una intervención, si al final aparecen diferencias

**Tabla II** Respuesta a la pregunta clínica del UK Collaborative ECMO Trial

Participants	185 infants with severe respiratory failure (oxygenation index >40); > 2kg birthweight; >35 weeks gestation; <10 days high pressure ventilation; < 28 days old; no contraindication for ECMO (ventricular haemorrhage, irreversible cardiopulmonary disease, asystole, necrotising enterocolitis); no major congenital anomaly.
Interventions	Transport for Extra Corporeal Membrane Oxygenation (venoarterial) in one of 5 centres. Conventional care in centre accustomed to providing optimal ventilatory support.
Outcomes	Death, duration of ventilation, of supplemental oxygen, and of hospital stay, intracranial haemorrhage, complications of ECMO. Follow up to 1 and 4 years completed -respiratory, growth, vision, hearing, neuromotor/neurological abnormality, Griffith scores; disability and impairment; health service use and cost effectiveness. 7 years on-going.

entre ambas muestras podemos afirmar que la causa de las diferencias es la intervención. Si por el contrario, en un experimento partimos inicialmente de muestras que no son iguales, después de realizar la intervención sólo en una de ellas, si al final aparecen diferencias entre ellas no podremos achacar la causalidad de esas diferencias a la intervención. Así que la igualdad de las muestras es un requisito imprescindible para atribuir la causalidad, para concluir que la causa de las diferencias en el resultado final es la única variable distinta entre los grupos: la intervención que se está estudiando.

En base al teorema denominado la «Ley de grandes números» (LGN)<sup>(11)</sup>, la aleatorización de muestras grandes tiende a producir grupos uniformes en todas las variables (incluidas las desconocidas), previamente a que se aplique la intervención en estudio. A consecuencia de esta ley, el control de las variables de confusión será proporcional al tamaño muestral: el teorema funciona si el muestreo es aleatorio cuando n (tamaño muestral) es  $\infty$ . Como en nuestros ensayos clínicos nunca vamos a disponer de muestras infinitas, es imprescindible demostrar a los lectores de nuestros estudios que el efecto de la LGN para homogeneizar las muestras y controlar el efecto de los confundidores principales se ha cumplido para el tamaño muestral que hemos elegido. Para ello sirven las llamadas (Tabla I) de los trabajos: por consenso<sup>(12)</sup> se ha establecido que la primera tabla de un ensayo clínico debe mostrar la frecuencia de aparición de las principales variables demográficas y/o de confusión en ambas muestras antes de que se aplique la intervención. En esta tabla no encontraremos ninguna prueba estadística para comparar

**Tabla III** Tabla 1 del ensayo clínico del UK Collaborative ECMO Group

	<i>All Randomized</i>		<i>Infants Assessed at 1 Year</i>	
	<i>ECMO (93)</i>	<i>CT (92)</i>	<i>ECMO (62)</i>	<i>CT (37)</i>
<i>Table 1. Comparability of Trial Groups</i>				
Primary diagnosis				
• Congenital diaphragmatic hernia	18 (19)	17 (18)	4 (6)	0
• Idiopathic persistent fetal circulation	15 (16)	16 (17)	13 (21)	6 (16)
• Persistent pulmonary hypertension attributable to:				
- Meconium aspiration	32 (34)	37 (40)	25 (40)	20 (54)
- Sepsis	14 (15)	5 (5)	9 (15)	1 (3)
- Idiopathic respiratory distress syndrome	8 (9)	12 (13)	7 (11)	7 (20)
- Other	3 (3)	4 (4)	3 (5)	2 (5)
• Other	3 (3)	1 (1)	1 (2)	1 (3)
Entry criteria				
• OI 40–59	55 (59)	55 (60)	41 (66)	25 (68)
• OI $\geq 60$	37 (40)	37 (40)	20 (32)	12 (32)
• Paco <sub>2</sub> $\geq 12$ kPa for 3 h	1 (1)	0	1 (2)	0
Age at entry				
• Less than 1 day	37 (40)	42 (46)	23 (37)	18 (49)
• 1 day	31 (33)	20 (22)	17 (27)	7 (19)
• 2–27 days	25 (27)	30 (33)	22 (35)	12 (32)
Sex				
• Male	54 (58)	58 (63)	39 (63)	23 (62)
• Female	39 (42)	34 (37)	23 (37)	14 (38)
Gestational age in completed weeks				
• Median {IQR}	39 {37–40}	40 {38–41}	39 {37–40}	40 {38–41}
Birth weight (g)				
• Mean [SD]	3261 [516]	3346 [593]	3380 [500]	3568 [594]

*Number (%) unless otherwise indicated.*

ambos grupos, ninguna *p* que nos diga que no existen diferencias estadísticamente significativas. La *p* no mide la homogeneidad, además de que una pequeña diferencia entre dos grupos alcanzaría significación estadística si el tamaño muestral fuera lo suficientemente grande. Es el lector el que, a la vista de los resultados y aplicando su juicio, evaluará si los grupos son comparables. En la tabla III se muestra la tabla I del ensayo que hemos elegido. Nótese el poder del azar para generar dos muestras muy similares, aunque no idénticas, como en el caso de los pacientes con sepsis, más numerosos en el grupo tratado con ECMO. Usted, lector, tendrá que evaluar en base a sus conocimientos y experiencia si esa diferencia es significativa o puede influir en el resultado.

### ¿Cómo comprobar que se ha realizado una correcta aleatorización?

El término *muestra aleatoria* tiene una estricta acepción matemática que difiere del que se usa popularmente. En teoría, para que una muestra sea aleatoria se requiere que cada uno

de los miembros de la población que se muestrea tenga la misma probabilidad de ser seleccionado para incluirse en la muestra: la probabilidad de asignación a los diferentes grupos es *fija e igual* para todos y cada uno de los individuos que participan. Este requerimiento no se cumple si la muestra se elige de manera fortuita (esto es, sin un plan específico) o de manera sistemática (números pares o impares de la historia clínica o días alternos de acudir a consulta) o conveniente (todos los que han devuelto un cuestionario contestado). Para obtener una muestra verdaderamente aleatoria de una población de pacientes se requieren maniobras especiales, como tirar una moneda insesgada, utilizar una tabla de números aleatorios o un generador computerizado de números aleatorios<sup>(13)</sup>.

Como hemos visto, la aleatorización es la parte más sensible de todo el diseño. Por ello, para dar validez a los resultados del ensayo, deberemos aprender algunos «trucos» para detectar si la aleatorización ha sido realizada correctamente. El primero, que ya hemos citado, es comprobar que el azar ha generado muestras idénticas cotejando los datos de la lla-

$$p(k) = \frac{n!}{k!(n-k)!} \pi^k (1-\pi)^{n-k}$$

$p(k)$ : probabilidad de obtener  $k$  sujetos  
 $n$ : tama o muestral total

En el caso de lanzar una moneda  $\pi=0,5$

Figura 1. Ley binominal de la probabilidad.

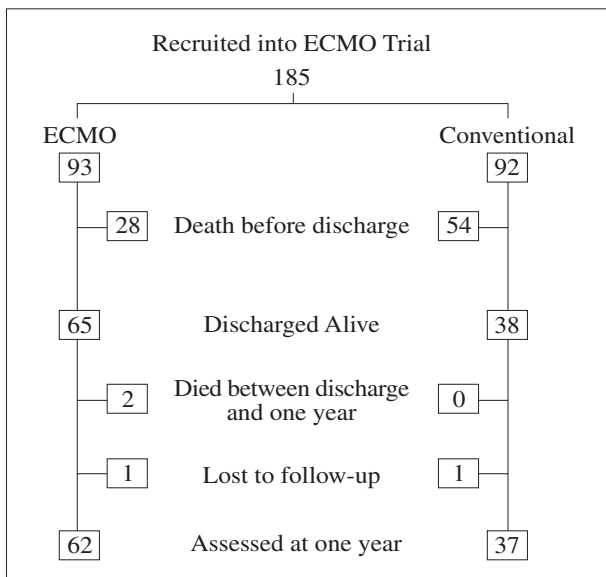


Figura 2. Evolución de los pacientes reclutados en el ensayo clínico.

mada «Tabla I». Pero quizá lo más curioso es saber que el muestreo aleatorio simple tiende a producir muestras homogéneas, pero de tamaños muestrales diferentes. La mayoría de la gente piensa que, por ejemplo, cuando distribuimos al azar en dos grupos (probabilidad de pertenencia a cada grupo = 0,5) un muestra total de 40 pacientes, cada una de las dos muestras resultantes deben poseer 20 pacientes. Nada más lejos de la realidad, pues la teoría de probabilidades nos permite calcular, utilizando la distribución binomial (Fig. 1), que la probabilidad de obtener ese resultado es del 12,54%. Es sorprendente encontrar en la literatura el enorme número de ensayos clínicos pequeños (menos de 100 pacientes) en los que el tamaño de los grupos que se comparan es igual cuando la muestra es un número par (30/30, probabilidad de presentación = 10,3%; 40/40, probabilidad = 8,9%) o hay un desequilibrio de uno cuando la muestra total es impar (17/16, probabilidad = 13,6%; 25/26, probabilidad 11%), cuando, sin embargo, dicen en los métodos que la distribución ha sido aleatoria. El hecho de que contradigan la teoría de probabilidades hace que estos trabajos sean sospechosos de que posiblemente no se ha realizado una aleatorización real, aunque sus autores así lo afirmen.

Tabla IV Reclutamiento de pacientes por año en un estudio clínico

Año	N total	Aire	Oxígeno
1994	158	2	156
1995	139	2	137
1996	146	58	88
1997	143	78	65
1998	113	85	28
1999	131	79	52

Veamos el ejemplo contrario: en un famoso ensayo clínico<sup>(14)</sup> que duró 6 años –pieza central de varios metaanálisis<sup>(15,16)</sup>– se afirma que se realizó una asignación aleatoria utilizando una tabla de números aleatorios para distribuir a los niños entre dos ramas de tratamiento, pero la asignación se realizó como se muestra en la tabla IV. Es asumible que a partir de 1996 los autores emplearan algún método de aleatorización, pero la probabilidad de que un muestreo aleatorio real produjera tales grupos en 1994 y 1995 es inferior a 1 entre un billón. No es verosímil que tal ensayo fuera aleatorizado, al menos en esos años.

Es tan conocido entre los matemáticos que el muestreo aleatorio tiende a producir grupos de tamaños muestrales desiguales, que los estadísticos que trabajan con muestras pequeñas suelen utilizar muestreos especiales como el muestreo por bloques permutados balanceados. Por ello, un buen consejo para detectar que la aleatorización se ha realizado efectivamente es que, si se ha utilizado muestreo aleatorio simple, los grupos deben tener tamaño diferente. Si los grupos son iguales, se debe especificar en los métodos el sistema específico de aleatorización que se ha utilizado (p. ej., bloques balanceados).

En cualquier caso, ya hay pruebas empíricas<sup>(17)</sup> de que el factor que más sesga los resultados, sea cuál sea el método de aleatorización utilizado, es que no se respete la *ocultación de la secuencia de aleatorización* (OSA). La OSA (en inglés *allocation concealment*), un concepto diferente del enmascaramiento, consiste en que una vez ha entrado al estudio el primer paciente, debe ser imposible que el personal que administra la intervención adivine el grupo al que pertenecerá el próximo paciente que entre al estudio. Para que la aleatorización sea correcta debe asegurarse la OSA, y para ello los investigadores suelen utilizar varios métodos. El mejor es la aleatorización centralizada (vía telefónica o vía internet) en un centro coordinador diferente al resto de centros que aportan pacientes al ensayo, pero otros métodos válidos de OSA son la utilización de sobres opacos lacrados que contienen la intervención (o su etiqueta, si hay enmascaramiento, etc.) o, si se utiliza para la aleatorización el método de *bloques balanceados*, cambiar el tamaño de los bloques.

Una cuestión secundaria es el diseño ciego respecto al tratamiento. En un estudio ideal, tanto el paciente como el clínico, como el analista de los datos, desconocerían a qué grupo pertenece el paciente, pero esto no va a ser siempre posible. En el caso de terapias quirúrgicas frente a médicas es un buen ejemplo, como ocurre en el artículo sobre el ECMO que hemos seleccionado. En estos casos, al menos los autores habrán intentado que el analista de los resultados desconozca a qué grupo pertenecen los pacientes.

### **Seguimiento completo y análisis por intención de tratar**

En segundo lugar, el seguimiento que se haya hecho de los pacientes deberá ser completo, es decir, que todo paciente reclutado para el estudio debe ser tenido en cuenta a su finalización, aunque en cualquier estudio van a existir pérdidas en el seguimiento. Si las pérdidas de seguimiento son excesivas, los resultados del estudio pueden ser puestos en duda, puesto que es frecuente que el pronóstico de los pacientes para los que no se dispone de seguimiento sea diferente al de los demás. ¿Cómo saber si las pérdidas de un estudio invalidan el resultado? Mediante el *análisis de sensibilidad (worst case analysis)*. Consiste en suponer que todos los pacientes perdidos en el grupo control han evolucionado bien, y todos los perdidos en el grupo tratado han evolucionado mal, y volver a calcular los resultados. Si no se modifican los resultados del estudio, las pérdidas son asumibles. En caso contrario, la fuerza de los resultados se debilita en proporción a la probabilidad que existe de que los tratados hayan evolucionado mal y los del grupo control hayan evolucionado bien.

Aplicándolo a nuestro artículo, ambas ramas del estudio presentan una sola pérdida de seguimiento al año (Fig. 2). Para el análisis de sensibilidad supondríamos que el tratado con ECMO ha fallecido y el tratado mediante ventilación convencional ha sobrevivido. No parece que se modifiquen los resultados: el riesgo de fallecer en la rama de ECMO no se modifica (32%) y en la rama de ventilación convencional pasaría del 58 al 59%.

Además de las pérdidas de seguimiento, es posible que los pacientes asignados en una u otra rama no tomen su tratamiento, no sea posible aplicarlo (en nuestro ejemplo, que no se pueda poner en ECMO), o incluso que haya cambios de una rama a otra. En cualquier caso, el paciente será analizado dentro del grupo al que fue asignado independientemente del tratamiento que haya recibido. Es lo que se conoce como *análisis por intención de tratar*. Aunque en principio pueda parecer que si un paciente no ha recibido el tratamiento asignado debe ser excluido del análisis en esa rama, esto no es así. En muchos estudios, los pacientes que no toman la medicación evolucionan peor, aunque tomen placebo. En el caso de pacientes con patología quirúrgica, puede que algunos no lleguen a ser operados, puede que por gravedad. Si estos pacientes se incluyen en el brazo de control, incluso una operación inútil se mostrará como efecti-

va, ya que todos los pacientes con peor pronóstico se han asignado al grupo control<sup>(18)</sup>.

Esta forma de análisis preserva el efecto de la aleatorización, y aproxima los resultados del estudio a la práctica clínica real. De hecho, en nuestro estudio de ejemplo sólo 84 de los 93 pacientes aleatorizados al grupo de ECMO lo recibieron. En los 9 restantes no fue posible su aplicación, pero se analizaron igualmente en esa rama.

### **Igualdad de tratamiento al margen de la intervención**

Ambos grupos de estudio deben recibir la misma atención. Si se realizara un seguimiento más estricto de una de las ramas podrían detectarse determinados hechos que no «aparecerían» en la otra rama, lo que podría afectar a los resultados.

Las intervenciones distintas al tratamiento en estudio, también denominadas cointervenciones, también pueden ser un problema (p. ej., utilización del ECMO como terapia de rescate en un estudio que compare óxido nítrico con oxígeno para el soporte ventilatorio de la hernia diafragmática), sobre todo si los facultativos conocen el tratamiento que están aplicando (no es un estudio a doble ciego) o se autoriza el uso de terapias muy eficaces, y distintas a las estudiadas, a criterio del médico<sup>(18)</sup>.

## **¿ES VÁLIDO EL ARTÍCULO QUE HEMOS ELEGIDO?**

Como hemos visto, el artículo define de forma concreta pacientes del estudio mediante criterios de inclusión bien definidos, define las alternativas terapéuticas que va a comparar, y el resultado que va a medir. De hecho, en la tabla II se presentan todas las variables que se recogen, aunque en el texto se define el evento primario como muerte o discapacidad severa valorada al año de vida, quedando los restantes como secundarios.

El estudio se define como aleatorizado. Nos informan de que utilizaron una secuencia de minimización para asegurar el equilibrio en las variables consideradas como pronósticas: diagnóstico primario, gravedad de la enfermedad, centro de referencia y centro dispensador de ECMO. Se dispuso de central de aleatorización.

El tamaño de ambos grupos es creíble y vemos como el seguimiento fue casi completo, con sólo una pérdida por rama. El análisis fue por intención de tratar, manteniendo en la rama del ECMO aquellos casos en los que no se pudo aplicar. Por las características del estudio, no fue doble ciego. No consta que el analista desconociera la pertenencia a las distintas ramas de tratamiento, y no parece que la atención fuera diferente en un grupo sobre otro.

En definitiva, éste sí parece un artículo válido, por lo que seguiríamos con su lectura para responder a las dos siguientes cuestiones: efecto del tratamiento y utilidad para nuestro trabajo diario.



## BIBLIOGRAFÍA

1. Ibáñez V, Modesto V. Introducción a la medicina basada en la evidencia. *Cir Pediatr* 2005;**18**:55-60.
2. <http://www.redcaspe.org/herramientas/lectura/11ensayo.pdf>
3. [http://www.cebm.net/worksheet\\_therapy.asp](http://www.cebm.net/worksheet_therapy.asp)
4. Finer NN, Sun JW, Rich W, Knodel E, Barrington KJ. Randomized, prospective study of low-dose versus high-dose inhaled nitric oxide in the neonate with hypoxic respiratory failure. *Pediatrics* 2001;**108**:949-955.
5. Wessel DL, Adatia I, Van Marter LJ, Thompson JE, Kane JW, Stark AR et al Improved oxygenation in a randomized trial of inhaled nitric oxide for persistent pulmonary hypertension of the newborn. *Pediatrics* 1997;**100**:E7.
6. Kinsella JP, Truog WE, Walsh WF, Goldberg RN, Bancalari E, Mayock DE, et al Randomized, multicenter trial of inhaled nitric oxide and high-frequency oscillatory ventilation in severe, persistent pulmonary hypertension of the newborn. *J Pediatr* 1997;**131**:55-62.
7. Inhaled nitric oxide and hypoxic respiratory failure in infants with congenital diaphragmatic hernia. The Neonatal Inhaled Nitric Oxide Study Group (NINOS). *Pediatrics* 1997;**99**:838-45.
8. Nio M, Haase G, Kennaugh J, Bui K, Atkinson JB. A prospective randomized trial of delayed versus immediate repair of congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1994;**29**:618-21.
9. Horwitz JR, Cofer BR, Warner BW, Cheu HW, Lally KP. A multicenter trial of 6-aminocaproic acid (Amicar) in the prevention of bleeding in infants on ECMO. *J Pediatr Surg* 1998;**33**:1610-3.
10. UK Collaborative ECMO Group. The Collaborative UK ECMO Trial: Follow-up to 1 year of age. *Pediatrics* 1998;**101**:E1.
11. Rice JA (1995). Limit Theorems: The law of large numbers. En: *Mathematical statistics and data analysis*. 2ª Edición. California. Duxburi Press.
12. Begg C, Cho M, Eastwood S, Horton R, Moher D, Olkin I, et al. Improving the quality of reporting of randomized controlled trials: The CONSORT statement. *JAMA* 1996;**276**:637-639.
13. Feinstein AR (2002) Principles of medical statistics. 1ª Edición. Florida. Chapman&Hall/CRC
14. Vento M, Asensi M, Sastre J, García-Sala F, Viña J. Six years of experience with the use of room air for the resuscitation of asphyxiated newly born term infants. *Biology of the neonate* 2001;**79**: 261-7.
15. Davis PG, Tan A, O'Donnell CPF, Schulze A. Resuscitation of newborn infants with 100% oxygen or air: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2004;**364**:1329-33.
16. Tan A, Schulze A, O'Donnell CPF, Davis PG Aire ambiental versus oxígeno para la reanimación de neonatos en el momento del nacimiento (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
17. Egger M, Ebrahim S, Smith GD. Where now for meta-analysis? *Int J Epidemiol* 2002;**31**:1-5.
18. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ. Guías para usuarios de la literatura médica II. Cómo utilizar un artículo sobre tratamiento o prevención. A. ¿Son válidos los resultados del estudio? *JAMA* 1993;**270**:2598-2601.