

Tratamiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer. ¿Se basa en la evidencia?

A.E. Curley, T.R.J. Tubman y H.L. Halliday

Regional Neonatal Unit, Royal Maternity Hospital, Belfast, y Department of Child Health, The Queen's University of Belfast, Irlanda del Norte.

(An Esp Pediatr 2000; 52: 554-560)

Objetivos

Determinar qué porcentaje de intervenciones terapéuticas para los recién nacidos de muy bajo peso al nacer sometidos a cuidados intensivos neonatales está basado en la evidencia.

Métodos

Se revisó retrospectivamente el tratamiento de 80 recién nacidos de muy bajo peso al nacer ingresados en nuestra unidad neonatal durante 1998. Para cada diagnóstico clínico, por ejemplo, síndrome de distrés respiratorio, conducto arterioso permeable o enfermedad pulmonar crónica, se registraron todas las intervenciones. A continuación se clasificó cada intervención de acuerdo con el nivel de evidencia que la apoyaba. El nivel I estuvo respaldado por la evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados o metaanálisis de múltiples ensayos. El nivel II incluyó intervenciones respaldadas por evidencias no experimentales convincentes en situaciones en que los ensayos aleatorizados controlados serían innecesarios o poco éticos. El nivel III eran tratamientos de uso común sin una evidencia sustancial de apoyo. Estas clasificaciones se realizaron después de una búsqueda extensa en MEDLINE, The Cochrane Database y el Randomised Controlled Trial Register, una búsqueda manual detallada de los estudios publicados así como la utilización de la experiencia y conocimientos locales.

Resultados

En las historias clínicas de 80 recién nacidos se registraron 943 intervenciones terapéuticas diferentes. En conjunto, se puso de manifiesto que el 91,3% estaban basadas en la evidencia, de las cuales un 58,7% eran de nivel I, un 32,6% eran de nivel II y sólo un 8,7% eran de nivel III.

Conclusiones

El 91,3% de intervenciones para recién nacidos de muy bajo peso al nacer en nuestra unidad de cuidados intensivos neonatales se basaron en la evidencia y solamente un 8,7% carecían de evidencia sustancial de apoyo. El tratamiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer se basa en su mayor parte en la evidencia.

Palabras clave:

Recién nacidos de muy bajo peso. Medicina basada en la evidencia. Intervenciones terapéuticas. Cuidados intensivos neonatales.

CASE OF THE VERY LOW BIRTH WEIGHT INFANT: IS IT EVIDENCED-BASED?

Objectives

To determine what percentage of therapeutic interventions for very low birth weight infants undergoing neonatal intensive care is evidence based.

Methods

The management of 80 very low birth weight infants admitted to our neonatal unit during 1998 was retrospectively reviewed. For each clinical diagnosis e.g. respiratory distress syndrome, patent ductus arteriosus or chronic lung disease all interventions were recorded. Each intervention was then categorised according to the level of supporting evidence. Level I was supported by evidence from randomised controlled trials or meta-analysis of multiple trials. Level II included interventions backed by convincing non-experimental evidence where randomised controlled trials would be unnecessary or unethical. Level III were treatments in common use without subs-

Correspondencia: Dr. A.E. Curley, Regional Neonatal Unit, Royal Maternity Hospital, Grosvenor Road, Belfast BT12 6BB, Irlanda del Norte. Correo electrónico: h.halliday@qub.ac.uk

Recibido en mayo de 2000.

Aceptado para su publicación en mayo de 2000.

tantial supporting evidence. These categorisations were made after extensive researching of Medline, The Cochrane Database and the Randomised Controlled Trial Register, detailed hand-searching of the literature as well as using local expertise and knowledge.

Results

943 separate interventions were recorded in the charts of the 80 babies. Overall 91.3% were shown to be evidence-based of which 58.7% were level I, 32.6% were level II and only 8.7% were level III.

Conclusions

91.3% of interventions for very low birth weight infants in our neonatal intensive care unit were evidence-based and only 8.7% had no substantial supporting evidence. Care of the very low birthweight infants is largely evidence-based.

Key words:

Very low birthweight infants. Evidence-based medicine. Therapeutic interventions. Neonatal intensive care.

INTRODUCCIÓN

La medicina basada en la evidencia es el uso consciente, explícito y juicioso de la mejor evidencia actual en la toma de decisiones sobre el tratamiento de pacientes individuales¹. La investigación biomédica nunca ha sido más productiva de evidencia clínicamente importante de lo que lo es ahora, publicándose cada año más de 2 millones de nuevos artículos científicos². A pesar de estos avances, se ha acusado a los clínicos de que solamente un 10-20% de su práctica tiene una base científica sólida³. A menudo, los estudios no aleatorizados u observacionales estiman de manera imprecisa el valor real de un tratamiento dado^{4,5}. Muchas revisiones publicadas en las revistas médicas no logran aplicar los métodos científicos en la recopilación de todo el material disponible pertinente⁶. Como respuesta a la necesidad de basar la práctica clínica en principios científicos sólidos, recientemente ha ganado popularidad la medicina basada en la evidencia⁷.

Hoy día, se reconoce ampliamente que el modo más preciso y eficaz de evaluar un tratamiento es el ensayo aleatorizado, controlado^{8,9}. En consecuencia, las revisiones sistemáticas como las de la Cochrane Library pueden proporcionar la mejor evidencia de la eficacia de las diferentes intervenciones¹⁰. Se han realizado estudios para evaluar la frecuencia de práctica clínica basada en la evidencia en áreas de medicina general hospitalaria¹¹, medicina general¹² y psiquiatría¹³. Los resultados fueron en cierto modo tranquilizadores con más del 81, 81, y 62%, respectivamente, de intervenciones, basadas en una evidencia sólida de investigación. Los estudios sobre cirugía pediátrica¹⁴, pediatría comunitaria¹⁵ y neonatología¹⁶ también han confirmado un elevado nivel de

práctica basada en la evidencia en las especialidades pediátricas (70, 39 y 96%, respectivamente). La especialidad de la neonatología y, en especial, el tratamiento de los recién nacidos de muy bajo peso al nacer evoluciona rápidamente. Están sobreviviendo recién nacidos más prematuros y más pequeños como consecuencia de los progresos en la utilización de esteroides prenatales, nuevas técnicas de ventilación mecánica y surfactante, a pesar de que las innovaciones en el área del tratamiento neonatal no están exentas de efectos adversos. Ello hace que sea muy importante evaluar el grado de la práctica basada en la evidencia dentro de esta especialidad que cambia rápidamente, lo que constituye el objetivo de este trabajo.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de 80 recién nacidos de muy bajo peso al nacer (<1.500 g) ingresados en nuestra unidad neonatal durante 1998. Se consideró por separado cada diagnóstico clínico (síndrome de distrés respiratorio, enfermedad pulmonar crónica, retinopatía de la prematuridad, etc.). Los diagnósticos se establecieron partiendo de los signos y síntomas característicos documentados por el clínico responsable en la historia clínica, que se confirmaron mediante evidencias radiológicas y de laboratorio cuando fue necesario. También se incluyeron intervenciones como el cribado en busca de retinopatía de la prematuridad debido a su importante papel en la predicción de enfermedades y porque permite un tratamiento precoz. Cada intervención se clasificó de acuerdo con el nivel de evidencia que la apoyaba¹¹:

Nivel I: Evidencia a partir de ensayos aleatorizados controlados o metaanálisis de múltiples ensayos.

Nivel II: Evidencia no experimental convincente en situaciones en que los ensayos aleatorizados controlados serían innecesarios o poco éticos, por ejemplo, la utilización de antibióticos para tratar infecciones.

Nivel III: Tratamientos de utilización frecuente sin evidencias sustanciales de apoyo.

Cada intervención se clasificó como de nivel I, II o III partiendo de la solidez de la evidencia que la respaldaba. Esta evidencia se examinó mediante una búsqueda electrónica de MEDLINE, la Cochrane Database y el Randomised Controlled Trial Register y otras bases de datos bibliográficos. Fuentes adicionales incluyeron resúmenes de congresos/simposios, revisiones previas, informadores expertos y archivos personales así como una búsqueda manual detallada de los estudios publicados. También se incorporaron a la clasificación las directrices clínicas sobre el tratamiento del síndrome de distrés respiratorio¹⁷. Acto seguido tres neonatólogos evaluaron la información a partir de estas fuentes y se alcanzó un consenso en cada caso.

La mayor parte de intervenciones correspondieron a enfermedades respiratorias. Los corticoides prenatales

TABLA 1. Clasificación de las intervenciones de nivel I por sistemas

Diagnóstico	Intervención	Número
Respiratorio		
Síndrome de distrés respiratorio	Esteroides prenatales	51
	Surfactante (total)	45
	Profiláctico	23
	Rescate	23
	Natural	42
	Sintético	3
	Dosis únicas	23
	Dosis múltiples	22
Enfermedad pulmonar crónica	Dexametasona (para retirada de la ventilación mecánica)	8
	Diuréticos (evidencia de edema pulmonar en la radiografía de tórax)	12
Apnea de la prematuridad	CPAP nasal	12
	Metixantinas	19
	Total	282
Cardiovasculares		
Hipertensión pulmonar persistente	Oscilación de alta frecuencia	15
	Óxido nítrico	2
Conducto arterioso permeable	Restricción de líquidos	28
	Indometacina	25
Hipotensión	Infusión de dopamina	9
	Infusión de dobutamina	2
	Total	81
Gastrointestinal		
Ictericia	Fototerapia	56
Incompatibilidad Rh	Exanguinotransfusión	1
	Total	57
Neurológico		
Convulsiones	Fenobarbital	3
Oftalmológico		
Retinopatía de la prematuridad (ROP)	Cribado en busca de ROP	46
	Criopexia	1
	Terapia con láser de diodo	4
	Total	51
Hematológico		
Enfermedad hemorrágica del recién nacido	Vitamina K	80
	Total global	554 (58,7%)

CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias.

utilizados como una tanda única entre las 24 y 34 semanas en casos de amenaza de parto prematuro se aceptaron como intervención de nivel I¹⁸. No se ha demostrado que múltiples tandas de esteroides prenatales sean más eficaces que una sola tanda y, debido a la creciente preocupación sobre los efectos adversos potenciales sobre el cerebro en desarrollo¹⁹, esta intervención se clasificó como de nivel III. El surfactante posnatal también se clasificó como intervención de nivel I partiendo de los numerosos ensayos aleatorizados, controlados²⁰⁻²³. Para recién nacidos de menos de 28 semanas de edad

gestacional en general se recomienda surfactante profiláctico^{23,24} y también se consideró como una intervención de nivel I.

Los tratamientos de la enfermedad pulmonar crónica siguen siendo algo controvertidos, aunque en una serie de ensayos aleatorizados controlados se han examinado los esteroides posnatales²⁵⁻²⁸. Un tratamiento moderadamente precoz facilita la retirada del ventilador y reduce el riesgo de enfermedad pulmonar crónica^{25,26}. En el momento del presente estudio los efectos adversos a corto plazo de los corticoides estaban reconocidos, pe-

TABLA 2. Clasificación de las intervenciones de nivel II por sistemas

Diagnóstico	Intervención	Número
Respiratorio		
Enfermedad pulmonar crónica	Diuréticos	11
	Oxígeno	37
	CPAP nasal	42
	SIMV	4
Apnea de la prematuridad	Oxígeno	17
Neumotórax	Drenaje pleural	6
Hemorragia pulmonar	Concentrado de hematíes	1
	Furosemida	1
	Total	119
Cardiovascular		
Conducto arterioso permeable	Ligadura quirúrgica	4
Estenosis pulmonar	Valvuloplastia con balón	1
	Total	5
Gastrointestinal		
Enterocolitis necrosante	Interrumpir alimentación enteral	9
	Antibióticos	9
	Drenaje de Penrose	4
	Laparotomía/resección	3
Hernia inguinal	Reparación hernia	6
	Total	31
Neurológico		
Hidrocefalia posthemorrágica	Derivación del ventrículo peritoneal	2
Convulsiones	Fenobarbital	3
	Total	5
Hematológico		
Prevención de la anemia hemolítica	Dosis bajas de vitamina E	60
Infección		
Adquirida		
Hemocultivos positivos	Antibióticos	29
Congénita		
CMV	Ganciclovir para prevenir progresión de la coriorretinitis	1
Sífilis congénita	Penicilina	1
	Total	31
Otras		
Fractura fémur	Aplicación de una férula	1
Analgesia	Infusión de morfina	45
Hiperglucemia	Insulina	8
Osteopenia	Fosfato oral	2
	Total	56
	Total global	307 (32,6%)

CPAP: presión positiva continua de las vías respiratorias; SIMV: ventilación mandatoria sincronizada intermitentemente.

ro no se disponía de datos de resultados a largo plazo que demostraran secuelas neurológicas adversas. Decidimos clasificar los esteroides posnatales como intervención de nivel I si se utilizaron para neonatos dependientes del respirador. Si se administró dexametasona posnatal a neonatos que respiraban espontáneamente con una enfermedad pulmonar crónica, lo clasificamos

como intervención de nivel III debido a sus potenciales efectos adversos.

Las metilxantinas son eficaces en la reducción de la apnea de la prematuridad²⁹ y este tratamiento se clasificó como intervención de nivel I. En la actualidad está en curso un ensayo multicéntrico para examinar la evolución a largo plazo del desarrollo neurológico de neona-

TABLA 3. Clasificación de las intervenciones de nivel III por sistemas

Diagnóstico	Intervención	Número
Respiratorio		
Síndrome del distrés respiratorio	Corticoides prenatales > 3 dosis	19
Enfermedad pulmonar crónica (no conectado a ventilador)	Budesonida inhalada	9
	Corticoides sistémicos	12
Apnea de la prematuridad	Metilxantinas profilácticas	17
	Transfusión a demanda	10
	Total	67
Cardiovascular		
Hipertensión pulmonar persistente	Tolazolona	1
Hipotensión	Albúmina	4
	Total	5
Gastrointestinal		
Reflujo gastroesofágico (no confirmado con sonda de pH)	Espesar las tomas de alimento	4
	Gaviscon	1
	Ranitidina	1
	Cisaprida	2
	Total	8
Neurológico		
Hidrocefalia posthemorrágica	Punciones seriadas	2
	Total global	82 (8,7%)

tos tratados con caféina (B. Schmidt, comunicación personal) y si se identifican evidencias de efectos adversos esta intervención podría perder su estado de nivel I.

Para las restantes intervenciones no respiratorias seguimos un protocolo similar de evaluación y los resultados se describen en las tablas 1-3.

RESULTADOS

Se registraron 943 intervenciones diferentes en los 80 recién nacidos. El 91,3% estuvieron basadas en la evidencia (nivel I o II), el 58,7% fueron de nivel I, un 32,6% fueron de nivel II, y solamente el 8,7% eran de nivel III. La tabla 1 muestra las intervenciones que se clasificaron como nivel I, que se han agrupado por sistemas: respiratorias, cardiovasculares, gastrointestinales/metabólicas, neurológicas, oftalmológicas y/hematológicas. De las 468 intervenciones respiratorias, 282 (60,3%) fueron de nivel I, 119 (25,4%) fueron de nivel II y 67 (14,3%) fueron de nivel III. De las 91 intervenciones cardiovasculares, 81 (89%) fueron de nivel I, 5 (5,5%) fueron de nivel II y 5 (5,5%) fueron de nivel III. De las 96 intervenciones gastrointestinales, 57 (59,4%) fueron de nivel I, 31 (32,3%) fueron de nivel II y 8 (8,3%) fueron de nivel III. De las 10 intervenciones neurológicas, 3 (30%) eran de nivel I, 5 (50%) eran de nivel II y 2 (20%) eran de nivel III. Las 51 intervenciones oftalmológicas eran de nivel I. De las 140 intervenciones hematológicas, 80 (57,1%) eran de nivel I y 60 (42,9%) eran de nivel II. Las 31 in-

tervenciones para las infecciones eran de nivel II al igual que las "otras" 56 intervenciones.

DISCUSIÓN

Una estrategia basada en la evidencia tiene mucho que ofrecer a la neonatología ya que el análisis de ensayos multicéntricos o un metaanálisis de ensayos más pequeños permite valorar científicamente la seguridad, eficacia y resultado a largo plazo de algunos tratamientos. Esto es especialmente importante para los tratamientos con un riesgo asociado en que los riesgos pueden superar los beneficios. La neonatología es un campo que evoluciona rápidamente y requiere una actualización continua. Silverman hace una analogía entre un recién nacido prematuro y el canario de un minero desde el punto de vista de advertir precozmente de los peligros de una confianza excesiva en la experiencia anecdótica o la medicina intuitiva³⁰. Esto fue evidente en la epidemia de retinopatía de la prematuridad que ocurrió después de la introducción del oxígeno en las salas de neonatología, la asociación del kernícteros y la utilización de sulfamidas y el cloramfenicol en el "síndrome del niño gris"³¹. A medida que los clínicos se hacen más prudentes y comprenden las técnicas de la asistencia sanitaria basada en la evidencia es importante estimar hasta qué punto la práctica actual se basa en los resultados de ensayos aleatorizados controlados. Un estudio llevado a cabo por Cairns et al revisó retrospectivamente to-

dos los ingresos en una unidad neonatal de Canadá durante un período de un mes¹⁶. Se otorgó a cada paciente un diagnóstico primario y procedimiento primario. Sus hallazgos indicaron que el 96% de procedimientos primarios llevados a cabo en la población del estudio se basaban en la evidencia. La metodología usada por Cairns et al, fue similar a la de Ellis et al¹¹, que estudiaron a pacientes hospitalizados de medicina general.

En el presente estudio, nos concentramos en recién nacidos de muy bajo peso al nacer que representan la carga más importante de trabajo de cualquier unidad de cuidados intensivos neonatales. Por consiguiente, el grupo de pacientes de nuestro estudio sería más homogéneo que los de estudios previos. El diagnóstico primario en un recién nacido de muy bajo peso al nacer a menudo es respiratorio y en especial el síndrome de distrés respiratorio. Dado que el tratamiento principal del síndrome de distrés respiratorio es el surfactante y se ha examinado con detalle en ensayos aleatorizados controlados, no resulta sorprendente que hayamos identificado una elevada tasa de práctica basada en la evidencia en neonatología.

Los recién nacidos sometidos a tratamiento intensivo permanecen en el hospital durante un período de tiempo considerable durante el cual a menudo presentan diagnósticos secundarios. También es decisivamente importante que las intervenciones para estos diagnósticos secundarios se evalúen en relación con la intensidad de la evidencia que las respalda. Por esta razón, consideramos que el presente estudio proporciona una evaluación exhaustiva del estado actual del tratamiento intensivo neonatal basado en la evidencia. La evaluación del grado de práctica basada en la evidencia contribuye a establecer prioridades en la investigación³², aumenta los conocimientos de las opciones terapéuticas disponibles y como consecuencia puede mejorar el rendimiento de los médicos³³. Es importante evaluar continuamente la práctica ya que las intervenciones de nivel I de hoy pronto pueden llegar a ser intervenciones de nivel III del mañana a medida que aparezcan evidencias de efectos adversos no anticipados. La situación ideal es cuando la información obtenida utilizando técnicas basadas en la evidencia consolida, más que menosprecia o pasa por alto, la evidencia obtenida a partir de las buenas habilidades clínicas y una sólida experiencia clínica³⁴.

BIBLIOGRAFÍA

- Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence-based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996; 312: 71-72.
- Smith R. Where is the wisdom...? The poverty of medical evidence. *BMJ* 1991; 303: 798-799.
- Moyer VA, Elliott EJ. Evidence-based pediatrics: the future is now. *J Pediatr* 2000; 136: 282-284.
- Diehl LF, Perry DJ. A comparison of randomised concurrent control groups with matched historical control groups: are historical controls valid? *J Clin Oncol* 1986; 4: 1114-1120.
- Sacks HS, Chalmers TC, Smith H Jr. Sensitivity and specificity of clinical trials. *Arch Intern Med* 1083; 309: 1358-1361.
- Mulrow CD. The medical review article: state of the art. *Ann Intern Med* 1987; 106: 485-488.
- Evidence-based medicine working group. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *JAMA* 1992; 268: 2420-2425.
- Smith JF, Mossman J, Hall R, Hepburn S, Pinkerton R, Richards M et al. Conducting medical research in the new NHS: the model of cancer. *BMJ* 1994; 309: 457-461.
- Cochrane AL. Effectiveness and efficiency. Random reflections on health services: Nuffield Provincial Hospital's Trust, London 1972.
- Chalmers J, Dickersin K, Chalmers TC. Getting to grips with Archie Cochrane's agenda. *BMJ* 1992; 305: 786-788.
- Ellis J, Mulligan J, Rowe J, Sackett DL. Inpatient general medicine is evidence based. *Lancet* 1995; 346: 407-410.
- Gill P, Dowell AC, Neal RD, Smith N, Heywood P, Wilson AF. Evidence based general practice: a retrospective study of interventions in one training practice. *BMJ* 1996; 312: 812-821.
- Geddes J, Game D, Jenkins N, Peterson GR, Sackett DL. Inpatient psychiatric treatment is evidence-based. *Qual Health Care* (en prensa).
- Kenny SE, Shankar KR, Lamont GL, Lloyd DA. Evidence-based surgery: interventions in a regional paediatric surgical unit. *Arch Dis Child* 1997; 76: 50-53.
- Rudolf MC, Lyth N, Bundle A, Rowland G, Kelly A, Bossons et al. A search for the evidence supporting community paediatric practice. *Arch Dis Child* 1999; 80: 257-261.
- Cairns PA, Cunningham K, Sinclair JC. Is neonatal intensive care evidence based? *Pediatr Res* 1998; 43: 168A.
- British Association of Perinatal Medicine. Guidelines for good practice in the management of neonatal respiratory distress syndrome. www.bapm-london.org.
- NIH Consensus Development Conference. Effect of corticosteroids for fetal maturation on perinatal outcomes. *Am J Obstet Gynecol* 1995; 173: 253-344.
- French NP, Hagan R, Evans SF, Godfrey M, Newnham JP. Repeated antenatal corticosteroids: size at birth and subsequent development. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180: 114-121.
- Soll RF. Natural surfactant extract versus synthetic surfactant for neonatal respiratory distress syndrome. (Cochrane Review). En: *the Cochrane Library*, Issue 1. 2000. Oxford: Update Software.
- Soll RF. multiple versus single dose natural surfactant extract for severe neonatal respiratory distress syndrome. (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 3, 1997. Oxford: Update Software.
- Robertson B, Halliday HL. Principles of surfactant replacement. *Biochim Biophys Acta* 1998; 1408: 346-361.
- Soll RF. Prophylactic synthetic surfactant for preventing morbidity and mortality in preterm infants (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
- Morley CJ. Systematic review of prophylactic vs rescue surfactant. *Arch Dis Child* 1977; 77: F70-F74.
- Halliday HL. Clinical trials of postnatal corticosteroids: inhaled and systemic. *Biol Neonate* 1999; 76 (suppl 1): 29-40.
- Bhuta T, Ohlsson A. Systematic review and meta-analysis of early postnatal dexamethasone for prevention of chronic lung disease. *Arch Dis Child* 1998; 79: F26-F23.

27. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Early postnatal (< 96 hours) corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. (Cochrane Review). En: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
28. Halliday HL, Ehrenkranz RA. Moderately early (7-14 days) postnatal corticosteroids for preventing chronic lung disease in preterm infants. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
29. Henderson-Smart DJ, Steer P. Methylxanthine treatment for apnea in preterm infants. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 1, 2000. Oxford: Update Software.
30. Silverman WA. The future of clinical experimentation in neonatal medicine. *Pediatrics* 1994; 94: 932-938.
31. Silverman WA. Retrolental Fibroplasia: A Modern Parable. Monographs in Neonatology. Grune and Stratton, New York, 1980.
32. Gilbert R, Logan S. Future prospects for evidence-based child health. *Arch Dis Child* 1996; 75: 465-473.
33. Oxman AD, Thomas MA, Davis DA, Haynes RB. No magic bullets: a systematic review of 102 trials of interventions to improve professional practice. *CMAJ* 1995; 153: 1423-1431.
34. Sackett DL. Using research findings in clinical practice. *Lancet* 1995; 346: 1171.