



Toma de decisiones clínicas basadas en pruebas: del artículo al paciente

¿Qué hacer ante el hallazgo de un soplo cardíaco en un niño asintomático?

M^a Paz González. Centro de Salud Manzanares el Real. Madrid (España). Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es

Javier González de Dios. Hospital de Torrevieja. Alicante (España). Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com

José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (ICS). Girona. (España). Correo electrónico: JCBUNUEL@telefonica.net

Términos clave en inglés: heart murmurs, diagnosis; children; radiography thoracic; electrocardiography

Términos clave en español: soplo cardíaco: diagnóstico; niños; radiografía de tórax; electrocardiograma

Fecha de recepción: 25 de noviembre de 2006

Fecha de aceptación: 29 de noviembre de 2006

Fecha de publicación: 1 de diciembre de 2006

Evid Pediatr. 2006; 2: 89 doi: vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.25.htm

Cómo citar este artículo

González MP, González de Dios J, Buñuel Álvarez JC. ¿Qué hacer ante el hallazgo de un soplo cardíaco en un niño asintomático? Evid Pediatr. 2006; 2: 89

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín por medio del ETOC <http://www.aepap.org/EvidPediatr/etoc.htm>

Este artículo está disponible en: http://www.aepap.org/EvidPediatr/numeros/vol2/2006_numero_4/2006_vol2_numero4.25.htm
EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA es la revista oficial del Grupo de Pediatría Basada en la Evidencia de la Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria. © 2005-06. Todos los derechos reservados

¿Qué hacer ante el hallazgo de un soplo cardíaco en un niño asintomático?

M^a Paz González. Centro de Salud Manzanares el Real. Madrid (España). Correo electrónico: paz.gonzalez@ctv.es
 Javier González de Dios. Hospital de Torrevieja. Alicante (España). Correo electrónico: jgonzalez@torrevieja-salud.com
 José Cristóbal Buñuel Álvarez. ABS Girona-4 (ICS). Girona. (España). Correo electrónico: JCBUNUEL@telefonica.net

ESCENARIO CLÍNICO

Un niño de 9 meses acude a la consulta para la realización de un examen de salud. En la auscultación tiene un soplo cardíaco, que se localiza en el borde esternal izquierdo, de intensidad II/VI que no varía con la respiración ni se irradia, con desdoblamiento no fijo del segundo ruido. La palpación de los pulsos en las cuatro extremidades y la tensión arterial están dentro de la normalidad. El niño está asintomático y no tiene antecedentes familiares de enfermedades cardíacas, ni antecedentes personales de interés. La familia se muestra preocupada, pues el diagnóstico de soplo cardíaco lo asocian con enfermedad del corazón.

PREGUNTA CLÍNICA

Fecha de formulación: 21 de noviembre de 2006.

En niños asintomáticos en los que se detecta un soplo, ¿la realización de un electrocardiograma o una radiografía de tórax son de utilidad para confirmar o descartar la presencia de una cardiopatía congénita? Si las características del soplo hacen que parezca funcional, ¿hay que derivarlo al cardiólogo?

BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Fecha de búsqueda: 22 de noviembre de 2006

1.- Metabuscador TRIP: <http://www.tripdatabase.com>. Estrategia de búsqueda: heart murmurs AND children, marcando opción "title". Tras revisar las referencias recuperadas, se considera de interés una revisión sistemática:

Yi M S, Kimball T R, Tsevat J, Mrus J M, Kotagal U R. Evaluation of heart murmurs in children: cost-effectiveness and practical implications. *J Pediatr.* 2002; 141: 504-11. Copyright: University of York, 2003. NHS EED abstract 20021874^{1,2}

2.- Base de datos MEDLINE, a través de PubMed: <http://www.pubmed.org>. Estrategia de búsqueda: "heart murmur" con los limitadores: edad ("all child: 0-18 years"), idioma ("English, French, Spanish") y tipo de estudio ("Meta-Analysis, Practice Guideline, Randomized Controlled Trial, Review") OR "heart murmurs AND children", con el limitador "specificity". Búsqueda: ((heart murmurs AND children) AND (specificity[Title/Abstract])) OR ("Heart Murmurs"[MeSH] AND (Meta-Analysis OR Practice Guideline OR Randomized Controlled Trial OR Review) AND (English[lang] OR French[lang] OR Spanish[lang]) AND ((infant[MeSH] OR child[MeSH] OR adolescent[MeSH])) AND (Humans[Mesh])).

Tras la lectura del título y resumen, se consideró la siguiente revisión como la más relevante para responder a la pregunta clínica:

Gardiner S. Are routine chest x ray and ECG examinations helpful in the evaluation of asymptomatic heart murmurs? *Arch Dis Child.* 2003; 88:638-40.³

3.- En la web de Pediatría Basada en la Evidencia, sección "temas valorados críticamente", se publicó el 30 de diciembre de 2000 una revisión sobre este tema titulado: "La radiografía de tórax no es útil para descartar la presencia de cardiopatía en niños asintomáticos que presentan un soplo cardíaco" (http://www.aepap.org/evidencias/tvc_soplo.htm)⁴. En dicha revisión, ante la pregunta: "En niños clínicamente asintomáticos en los que se detecta un soplo cardíaco sospechosos de patología orgánica, ¿la radiografía de tórax es útil para confirmar o descartar la presencia de una cardiopatía congénita?", se analizó el artículo que respondía mejor a dicha pregunta y se describe la forma de valorar una prueba diagnóstica.

Resumen estructurado de los estudios seleccionados:

1- Estudio: NHS EED documento 200218874. Yi MS, Kimball TR, Tsevat J, Mrus JM, Kotagal UR. Evaluation of heart murmurs in children: cost-effectiveness and practical implications. *J Pediatr.* 2002; 141: 504-11.^{1,2}

Objetivo: en los niños con un soplo cardíaco, valorar la rentabilidad de diferentes estrategias utilizadas en su evaluación.

Diseño: análisis de rentabilidad (cost-effectiveness).

Fuentes de datos: estudios publicados entre 1955 y 2001, de niños entre un mes y 18 años y que incluyesen la ecografía cardíaca (ECO) como el patrón oro o de referencia.

Selección de los estudios: se seleccionaron 15 estudios. Las estrategias que se valoraron y se compararon fueron:

- Estrategia 1: el pediatra realiza un examen clínico y refiere los niños que tienen un soplo sospechoso al cardiólogo.
- Estrategia 2: el pediatra realiza un examen clínico, obtiene una radiografía de tórax (RxT) y un electrocardiograma (ECG), y luego deriva de forma selectiva a aquellos en los que sospecha que tienen un soplo patológico al cardiólogo.
- Estrategia 3: el pediatra hace un examen clínico y deriva de forma selectiva a aquellos en los que sospecha que tienen un soplo patológico para realizar una ECO.
- Estrategia 4: el pediatra realiza una exploración clínica, obtiene RxT y ECG y deriva de forma selectiva a aquellos en los que sospecha un soplo patológico para una ECO.
- Estrategia 5: el pediatra deriva todos los pacientes con

soplos a un cardiólogo.

• Estrategia 6: el pediatra deriva todos los niños con soplos para una ECO.

Extracción de los datos: los datos acerca de la precisión de la exploración clínica pediátrica, exploración clínica más RxT y ECG, examen clínico del cardiólogo, sensibilidad (S) y especificidad (E) de la ECO fueron recogidos de los estudios publicados. Se asumió una prevalencia de cardiopatía del 2%, que es la prevalencia estimada en niños de 12 meses en los que se ausculta un soplo por primera vez. Debido a la variación de la prevalencia de soplos según la edad, los análisis se realizaron para prevalencias comprendidas entre el 0,5% y el 14%.

El modelo de decisión para calcular la eficacia se basó en las siguientes hipótesis: la ECO se consideró el patrón oro para el diagnóstico correcto, pues tendría una precisión diagnóstica casi perfecta en manos expertas; el cardiólogo realizaría un ECG en la consulta y solicitaría una ECO si sospechaba un soplo patológico, que sería realizada en un centro con experiencia en niños. Se analizaron los gastos del diagnóstico pero no del tratamiento. El coste se contabiliza en dólares americanos del año 2000.

Resultados principales: la exploración pediátrica tuvo una S de 0,86 (intervalo de confianza 95% [IC95%]: 0,79 - 0,96) y una E de 0,61 (IC95%: 0,55 - 0,68). La exploración pediátrica con RxT y ECG tuvo una S de 0,88 (IC 95%: 0,89 - 0,93) y una E de 0,83 (IC 95%: 0,70 - 0,95). La exploración por el cardiólogo tuvo una S de 0,95 (IC 95%: 0,88 - 0,97) y una E de 0,99 (IC 95%: 0,98 - 0,99).

El beneficio en el análisis económico se midió como el porcentaje de soplos patológicos detectados con cada estrategia, para lo cual se utilizó un modelo de decisión. Se calculó el coste medio por paciente y por caso detectado. El coste se calculó a partir del coste de RxT, ECG, ECO y consulta al cardiólogo. Los beneficios del análisis económico obtenidos fueron: con la estrategia 1 se detectaron el 82% de los soplos, con la 2 el 83%, con la 3 el 86%, con la 4 el 88%, con la 5 el 95% y con la 6 el 100%. El coste promedio fue de 72 dólares con la estrategia 1, 137 con la 2, 133 con la 3, 200 con la 4, 174 con la 5 y 332 con la 6. El coste de cada caso detectado con la estrategia 5 en comparación con la estrategia 1 fue de 38.000 dólares. El coste de cada caso detectado con la estrategia 6 en comparación con la 5 fue de 158.000 dólares.

Los análisis de sensibilidad demostraron que las variables que más influyeron en los resultados del estudio fueron la tasa de prevalencia, el coste del cardiólogo y la ECO. Si se considera que la prevalencia de enfermedad cardiaca aumenta al 14%, derivar todos los soplos para la realización de ECO - estrategia 6 - supondría 18.000 dólares sobre la estrategia 5. Las variaciones en la S y E de la exploración pediátrica, cardiológica, precisión de la ECO y precio de la consulta del cardiólogo y de la ECO produjeron variaciones en la rentabilidad de las diferentes estrategias. La realización de ECG y RxT no ofrece ventajas.

Conclusión de los autores: las estrategias más rentables

fueron la 1, 5 y 6. La elección de una estrategia depende de los recursos de los que pueda disponer la sociedad. Sin embargo, derivar a los niños con soplo a un cardiólogo pediatra con experiencia, es prudente desde el punto de vista clínico y económico.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: beca de American Society of Echocardiography Outcomes Research.

2- Estudio: Gardiner S. Are routine chest x ray and ECG examinations helpful in the evaluation of asymptomatic heart murmurs? Arch Dis Child. 2003; 88: 638-40.³

Objetivo: conocer la utilidad de la RxT y el ECG en niños asintomáticos con soplo para diagnosticar o descartar una cardiopatía congénita.

Diseño: revisión de los artículos más relevantes acerca del diagnóstico de soplo cardiaco en niños.

Fuentes de datos: búsqueda en Medline desde 1966 hasta octubre de 2001.

Selección de los estudios: se encontraron 132 artículos y se seleccionaron diez, de los que se incluyen seis para su análisis.

Extracción de los datos: se recogió el grupo de edad estudiado, el tipo de estudio, los resultados que se querían valorar y los resultados obtenidos. Se realizó un comentario de cada estudio.

Resultados principales: la mayoría de los trabajos publicados que investigan el seguimiento de un niño con un soplo cardiaco fueron realizados por cardiólogos pediátricos, con o sin realización de RxT y ECG. En un estudio, Birkebaek et al⁴ estudiaban la valoración de un soplo por el pediatra general y en otro, Rajakumar et al⁵ comparaban la actuación de los pediatras generales y cardiólogos pediatras.

Tras la revisión de los seis artículos seleccionados, se concluye que la realización de un ECG en un niño asintomático con un soplo no es de utilidad en el diagnóstico. La interpretación del estudio radiológico tampoco ha demostrado que sea de utilidad, actuando a veces como confusión en la evaluación de un soplo cardiaco y se encuentra, además, una baja reproductibilidad de la interpretación de la RxT por el radiólogo.

En el estudio de Rajakumar et al⁶, que evaluaba de forma prospectiva una cohorte de niños entre 1 y 18 años, los autores encontraron que los pediatras clasificaron más soplos inocentes como patológicos y que la clasificación de los mismos por los cardiólogos infantiles fue más precisa. La realización de ECG y RxT no demostró ser de ninguna utilidad para el diagnóstico, pudiendo incluso confundir.

En otro estudio Birkebaek et al⁷ evaluaban la precisión de los radiólogos pediátricos en la interpretación de las RxT en los niños con soplos. Los seis radiólogos les informaron

de forma ciega respecto al resultado de la ECO y seis meses después fueron evaluadas por el mismo radiólogo. Hubo poco acuerdo interobservador (valor del coeficiente kappa para todas las RxT: 0,452, para las RxT normales: 0,320, y para las RxT anormales: 0,595) y poco acuerdo intraobservador, a los seis meses (valor del coeficiente kappa para todas las RxT: 0,282, para las RxT normales: 0,106, y para las RxT anormales: 0,5).

Conclusión de los autores: la realización de RxT y ECG no sirve de ayuda para descartar enfermedad cardiaca en niños asintomáticos con un soplo cardiaco y, raramente, conlleva un cambio en el diagnóstico actuando como factor de confusión a veces. Si se sospecha la existencia de enfermedad cardiaca subyacente deberá derivarse al cardiólogo.

Conflicto de intereses: no consta.

Fuente de financiación: no consta.

Comentario crítico:

Justificación: la aparición de un soplo al auscultar un niño es frecuente en la práctica pediátrica. El 50% de los niños tiene un soplo cardiaco, tratándose en la mayoría de un soplo "inocente" o funcional. Esto puede variar en las diferentes edades: es más probable que se trate de un soplo funcional en los niños mayores y que haya una anomalía cardiaca en los neonatos y lactantes. La incidencia global de cardiopatías congénitas es menor de 1%, afectando a entre 8 y 12 de cada 1.000 recién nacidos (excluyendo a los prematuros, pues alrededor del 50% de los prematuros < 1.500 gramos tienen alguna anomalía cardiaca). Dos tercios de los recién nacidos normales tienen soplos funcionales y transitorios durante varios días tras el nacimiento. Sin embargo, una exploración normal no excluye la presencia de cardiopatía congénita, por lo que el recién nacido debe ser explorado posteriormente al alta.

El hallazgo de un soplo es la primera causa de consulta con el cardiólogo pediátrico y, con frecuencia, conlleva la realización de una serie de exámenes complementarios que incluyen ECG, RxT y ECO. Sin embargo la realización del ECG y RxT de forma rutinaria por parte del pediatra o del cardiólogo pediatra podría no estar justificada.

El patrón oro de referencia sería la ECO, aunque también hay que tener en cuenta que su realización no está exenta de problemas, entre los que se encuentran: dificultades en su interpretación si se realiza por un cardiólogo con poca experiencia en la interpretación de las ecografías cardíacas de los niños, la necesidad de sedar a los niños en algunas ocasiones, y el coste que podría representar su realización a todos los niños asintomáticos con un soplo.

Los pediatras encuentran con frecuencia que, al auscultar un niño, se aprecia un soplo. Y el dilema es decidir qué niño tiene un soplo inocente y qué niño se ha de derivar

para su posterior evaluación y/o realización de pruebas complementarias.

Validez o rigor científico: la revisión de Gardiner describe los hallazgos de los estudios seleccionados³. Aunque no describe si se analizó la validez de los mismos, tras la consulta de la bibliografía seleccionada para esta revisión los artículos seleccionados parecen apropiados.

La descripción de los cocientes de probabilidad (CP), calculados a partir de la sensibilidad y especificidad, son la manera más útil de describir una prueba diagnóstica⁸. Nos dicen cuantas veces más probable es diagnosticar una enfermedad cuando se utiliza una prueba determinada (cociente de probabilidad positivo [CP+]) o excluir un diagnóstico (cociente de probabilidad negativo [CP-]). Un buen CP es aquel con valores superiores a 10 o inferiores a 0,1, lo que sería de utilidad a la hora de confirmar o descartar un diagnóstico y generar cambios concluyentes desde una probabilidad preexamen hasta una probabilidad postexamen⁹. Por otro lado cocientes de probabilidad de 1 - 2 y 0,5 - 1 tiene poca utilidad. En los artículos seleccionados por Gardiner³, los CP tras la realización de ECG y RxT son similares a los obtenidos con la exploración clínica, por lo que la realización de estas técnicas no mejora el diagnóstico.

En el estudio de Yi et al¹ no se describe la validez de los estudios seleccionados ni los criterios de inclusión. Sin embargo, sí que se definen de forma apropiada los resultados que evalúa, es decir, los diagnósticos y los costes; asimismo, se realiza una buena descripción de cada una de las posibilidades de actuación ante un niño con un soplo y también se efectúa un análisis de sensibilidad acerca de qué cambios se producen si se modifican los postulados en los que se basa¹⁰. Los costes están basados en la moneda de un país y no se comparan sus resultados con otros estudios, lo que dificulta relativamente la generalización. Los propios autores reconocen ciertas limitaciones en la validez del estudio, entre ellas: 1) que el análisis se realizó asumiendo que la derivación se realizaba a un cardiólogo infantil experto; 2) que hay que considerar que, en la práctica, la ECO tiene limitaciones; y 3) que la influencia de los diferentes grupos de edad no fue evaluada. Finalmente, el estudio considera todas las patologías cardíacas dentro del mismo grupo, sin diferenciar la gravedad de los diferentes diagnósticos.

Interés o pertinencia clínica: en los estudios analizados la realización de RxT y ECG no ofrece ventajas para distinguir un soplo inocente de uno que no lo es, encontrando en algún estudio que incluso podría actuar como factor de confusión. Esto coincide con otros trabajos realizados en los que la realización de ECG no contribuye a mejorar la calidad del diagnóstico clínico¹¹. En un archivo valorado críticamente acerca de la utilidad de la RxT en el diagnóstico de un soplo cardiaco⁴, su realización no mejoraba la probabilidad de diagnosticar una cardiopatía:

probabilidad preprueba de padecer una cardiopatía: 23,5% (IC 95%: 15,1 - 31,9), probabilidad post prueba después de una RxT anormal: 39,7% (IC 95% : 16,7 - 62,6) y probabilidad post prueba de padecer una cardiopatía después de tener una RxT normal: 20% (IC 95% :12,8 -29,9). Los CP de este estudio (CP+: 2,14 y CP-: 0,814) se traducen en que la presencia de una RxT anormal aumenta muy levemente la probabilidad de padecer una cardiopatía congénita, mientras que tener un RxT normal no descarta la presencia de la misma.

Las estrategias que parecen más rentables serían la derivación selectiva de pacientes al cardiólogo y la derivación de todos los niños con soplo, bien al cardiólogo o a realizar ECO, si bien estas dos últimas estrategias incrementan el coste económico. Aunque el incremento de 38.000 dólares por cada caso detectado de la estrategia 5 o de 158.000 dólares de la estrategia 6 esté calculada en la moneda de otro país, podemos extrapolar de forma aproximada que en nuestro medio derivar a todos los niños con un soplo a la valoración por el cardiólogo infantil y/o la realización de una ECO supondría un coste elevado. Los mismos autores reconocen que el número de ecocardiógrafos sería insuficiente si se derivasen todos los niños con soplos, por lo que habría que destinar más recursos. Además, las anomalías cardíacas que se confunden en la exploración con soplos funcionales corresponderían a alteraciones de menor importancia y no a cardiopatías graves¹⁰.

El examen clínico ha demostrado su utilidad y la precisión del mismo varía según diferentes estudios, encontrando que la exploración es precisa entre los pediatras¹² y los cardiólogos infantiles¹¹. Otros estudios describen una baja sensibilidad del examen clínico realizado por pediatras¹³. En un reciente estudio¹⁴, el diagnóstico clínico de cardiopatía congénita en recién nacidos fue similar entre neonatólogos y cardiólogos infantiles, con una S baja en ambos, lo que lleva a recomendar la realización de ECO en este grupo de edad, ya que si se detecta un soplo existe un 54% de posibilidades de que tenga una cardiopatía congénita.

Aplicabilidad en la práctica clínica: la mejor manera de clasificar un soplo, incluso en una época de gran desarrollo tecnológico como la actual, continúa siendo la realización de una cuidadosa evaluación clínica en la que se incluya el desarrollo de habilidades apropiadas en la auscultación¹⁵ y el conocimiento de las características de los soplos funcionales¹⁶. Factores que contribuyen a la derivación al cardiólogo infantil incluirían la sospecha de un soplo patológico, el nivel de ansiedad familiar, el grado de confianza del explorador en el diagnóstico y la posibilidad de seguimiento del niño. No obstante, en algunos grupos de edad como los recién nacidos y los lactantes pequeños, en los que la prevalencia de cardiopatías congénitas es mayor, la auscultación de

un soplo cardíaco llevaría a recomendar la derivación al cardiólogo infantil y la realización de una ECO, ya que la su realización en manos expertas es el patrón oro en base al cual se puede descartar de forma segura la presencia de una cardiopatía.

RESOLUCIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO

La auscultación del soplo de nuestro paciente tiene las características de un soplo funcional sin repercusión clínica, ni signos que hagan sospechar la existencia de patología estructural. Sin embargo, teniendo en cuenta la edad del niño, en la cual la aparición de un soplo tiene mayor relación con patología subyacente que en los niños de mayor edad, se decide remitir a cardiología infantil para su valoración y/o realización de una ECO. Tras revisar la evidencia disponible, la realización de ECG y RxT no es recomendable pues no añade certeza al diagnóstico, por lo que la pauta más adecuada y con mayor coste-efectividad es derivarlo al cardiólogo infantil.

Se informa a los padres de que, aunque parece que su hijo presenta un soplo inocente, convendría la valoración por un cardiólogo pediatra. Se les informa en qué consiste un soplo funcional (tabla 1) y se le cita para el próximo examen de salud, en el que se podrá ver el resultado del estudio cardiológico.

Tabla 1: Información para padres de soplo funcional

¿Qué es un soplo?

Un soplo es un ruido que hace la sangre cuando pasa por el corazón. Los soplos cardíacos son frecuentes en niños y generalmente son benignos.

¿Qué es un soplo funcional?

Que exista un soplo funcional no quiere decir que el niño tenga un problema del corazón. Es únicamente un ruido que se escucha debido al paso de la sangre por un corazón normal, y que se aprecia con más frecuencia en los niños. Puede ocurrir que se escuche más alto o bajo, dependiendo de la frecuencia cardíaca. También se pueden oír más al explorarle con fiebre.

Un soplo funcional no supone ningún problema, y el niño puede realizar su actividad normal.

Si su médico sospecha un problema, puede solicitar una consulta con el cardiólogo pediatra, quien decidirá si es preciso realizar otras pruebas complementarias.

Bibliografía:

- 1.- Yi M S, Kimball T R, Tsevat J, Mrus J M, Kotagal U R. Evaluation of heart murmurs in children: cost-effectiveness and practical implications. J Pediatr. 2002;141:504-11.
- 2.- Yi M S, Kimball T R, Tsevat J, Mrus J M, Kotagal U R. Evaluation of heart murmurs in children: cost-effectiveness and practical implications. Journal of Pediatrics, 2002; 141(4): 504-511. NHS EED abstract 20021874
- 3.- Gardiner S. Are routine chest x ray and ECG examinations

helpful in the evaluation of asymptomatic heart murmurs? Arch Dis Child. 2003; 88: 638-40.

4.- Buñuel JC. La radiografía de tórax no es útil para descartar la presencia de cardiopatía en niños asintomáticos que presentan un soplo cardíaco. *Pediatría basada en la evidencia. De la biblioteca a la consulta.* (en línea) (fecha de consulta 23-XI-2006). Disponible en: http://www.aepap.org/evidencias/tvc_soplo.htm

5.- Birkebaek NH, Hansen LK, Oxhøj H. Diagnostic value of chest radiography and electrocardiography in the evaluation of asymptomatic children with a cardiac murmur. *Acta Paediatr.* 1995; 84: 1379-81.

6.- Rajakumar K, Weisse M, Rosas A, Gunel E, Pyles L, Neal WA et al. Comparative study of clinical evaluation of heart murmurs by general pediatricians and pediatric cardiologists. *Clin Pediatr (Phila).* 1999; 38: 511-8.

7.- Birkebaek NH, Hansen LK, Elle B, Andersen PE, Friis M, Egeblad M et al. Chest roentgenogram in the evaluation of heart defects in asymptomatic infants and children with a cardiac murmur: reproducibility and accuracy. *Pediatrics.* 1999; 103:E15.

8.- Phillips B. Towards evidence based medicine for paediatricians. Likelihood ratios. *Arch Dis Child.* 2003; 88: 82-6.

9.- Jaeschke R, Guyatt G, Sackett DL for the Evidence-Based Working Group. Users' guides to the medical literature, III: how to use an article about a diagnostic test, A: are the results of the study valid? *JAMA.* 1994; 271: 389-91.

10.- Danford DA. Sorting through the haystack. Decision analysis and the search for heart disease among children with murmur. *J Pediatr.* 2002; 141: 465-7.

11.- Castello-Herbretreau B, Vaillant MC, Magontier N, Pottier JM, Blong MH, Chantepie A. Valeur diagnostique de l'examen clinique et de l'électrocardiogramme dans l'évaluation initiale d'un souffle cardiaque de l'enfant. *Arch Pédiatr.* 2000; 7: 1041-9.

12.- Hansen LK, Birkebaek NH, Oxhøj H. Initial evaluation of children with heart murmurs by the non-specialised paediatrician. *Eur J Pediatr.* 1995; 154: 15-7.

13.- Haney I, Ipp M, Feldman W, McCrindle BW. Accuracy of clinical assessment of heart murmurs by office based (general practice) paediatricians. *Arch Dis Child.* 1999; 81: 409-12.

14.- Azhar AS, Habib HS. Accuracy of the initial evaluation of heart murmurs in neonates: do we need an echocardiogram? *Pediatr Cardiol.* 2006; 27: 234-7.

15.- Poddar B, Basu S. Approach to a child with a heart murmur. *Indian J Pediatr.* 2004; 71: 63-6.

16.- Kobiner MA. Assessment of heart murmurs in childhood. *J Pediatr (Rio J).* 2003; 79:587-96.

Bibliografía:

- 1.-Garside R, Stein K, Castelnuovo E, Pitt M, Ashcroft D, Dimmock P, Payne L. The effectiveness and cost-effectiveness of pimecrolimus and tacrolimus for atopic eczema: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess.* 2005; 9: 29
- 2.-National Institute for Clinical Excellence. Tracolumus and pimecrolimus for atopic eczema. *Technology Appraisal 82* (August 2004) [en línea][fecha de consulta: 22-VIII-2006]. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=TA082guidance>
- 3.-Eichenfield LF, Lucky AW, Boguniewicz M, Langley RGB, Cherill R, Marshall K, et al. Safety and efficacy of pimecrolimus (ASM 981) cream 1% in the treatment of mild and moderate atopic dermatitis in children and adolescents. *J Am Acad Dermatol.* 2002; 46: 495-504
- 4.-Kapp A, Papp K, Bingham A, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, et al. Long-term management of atopic dermatitis in infants with topical pimecrolimus, a nonsteroid anti-inflammatory drug. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: 277-84
- 5.-Wahn U, Bos JD, Goodfield M, Caputo R, Papp K, Manjra A, et al. Efficacy and safety of pimecrolimus cream in the long-term management of atopic dermatitis in children. *Pediatrics.* 2002; 110: e2
- 6.-Ho VC, Gupta A, Kaufmann R, Todd G, Vanaclocha F, Takaoka R, et al. Safety and efficacy of nonsteroid pimecrolimus cream 1% in the treatment of atopic dermatitis in infants. *J Pediatr.* 2003; 142: 155-62
- 7.-Whalley D, Huels J, McKenna SP, van Assche D. The benefit of pimecrolimus (Elidel, SDZ ASM 981) on parent's quality of life in the treatment of pediatric atopic dermatitis. *Pediatrics.* 2002; 110: 1133-6
- 8.-Kempers S, Boguniewicz M, Carter E, Jarratt M, Pariser D, Stewart D, et al. A randomized investigator-blinded study comparing pimecrolimus cream 1% with tacrolimus ointment 0.03% in the treatment of pediatric patient with moderate atopic dermatitis. *J Am Acad Dermatol.* 2004; 51: 515-25
- 9.-Ling M, Gottlieb A, Pariser D, Caro I, Stewart D, Soctt G, et al. A randomized study of safety, absorption and efficacy of pimecrolimus cream 1% applied twice or four times daily in patients with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2005; 16: 142-8
- 10.-Staab D, Kaufmann R, Bräutigam M, Wahn U; CASMA981CDE04-Study Group. Treatment of infants with atopic eczema with pimecrolimus cream 1% improves parent's quality of life: a multicenter, randomized trial. *Pediatr Allergy Immunol.* 2005; 16: 527-33
- 11.-Papp KA, Werfel T, Folster-Holst R, Ortonne JP, Potter PC, de Prost Y, et al. Long-term control of atopic dermatitis with pimecrolimus cream 1% in infants and young children: a two-year study. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 240-6
- 12.-Siegfried E, Korman N, Molina C, Kianifard F, Abrams K. Safety and efficacy of early intervention with pimecrolimus cream 1% combined with corticosteroids for major flares in infants and children with atopic dermatitis. *J Dermatolog Treat.* 2006; 17: 143-50
- 13.-Lubbe J, Friendlander SF, Cribier B, Morren MA, García-Diez A, Gelmetti C, et al. Safety, efficacy, and dosage of 1% pimecrolimus cream for the treatment of atopic eczema dermatitis in daily practice. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7: 121-31
- 14.-Boguniewicz M, Fiedler VC, Raimer S, Lawrence ID, Leung DYM, Hanifin JM. A randomized, vehicle-controlled trial of tacrolimus ointment for treatment of atopic dermatitis in children. *J Allergy Clin Immunol.* 1998; 102: 637-44
- 15.-Paller A, Eichenfield LF, Leung DYM, Stewart D, Appell M. A 12-week study of tacrolimus ointment for the treatment of atopic dermatitis in pediatric patient. *J Am Acad Dermatol.* 2001; 44: 547-57
- 16.-Reitamo S, Van Leent EJM, Ho V, Harper J, Ruzicka T, Kalimo K, et al. Efficacy and safety of tacrolimus ointment compared with that of hydrocortisone acetate ointment in children with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 109: 539-46
- 17.-Reitamo S, Harper J, Bos JD, Cambazard F, Bruijnzeel-Koomen C, Valk P, et al. 0.003% tacrolimus ointment applied once or twice daily is more efficacious than 1% hydrocortisone acetate in children with moderate to severe atopic dermatitis: results of a randomized double-blind controlled trial. *Br J Dermatol.* 2004; 150: 554-62
- 18.-Paller AS, Lebwohl M, Fleischer AB Jr, Antaya R, Langley RG, Kirsner RS, et al. Tacrolimus ointment is more effective than pimecrolimus cream with a similar profile in the treatment of atopic dermatitis: result from 3 randomized, comparative studies. *J Am Acad Dermatol.* 2005; 52: 810-22
- 19.-Hoare C, Li Wan Po A, Williams H. Systematic review of treatments for atopic eczema. *Health Technol Assess.* 2000; 4: 37
- 20.-Iskedjian M, Piwko C, Shear NH, Langley RG, Einarson TR. Topical calcineurin inhibitors in the treatment of atopic dermatitis: a meta-analysis of current evidence. *Am J Clin Dermatol.* 2004; 5: 267-79
- 21.-Frohna JG. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomised controlled trials. *J Pediatr.* 2005; 147: 126
- 22.-Ashcroft D, Dimmock P, Garside R, Stein K, William HC. Efficacy and tolerability of topical pimecrolimus and tacrolimus in the treatment of atopic dermatitis: meta-analysis of randomized controlled trials. *BMJ.* 2005; 330: 516-24
- 23.-American Academy of Dermatology. Practice Parameter. Guidelines of care for atopic dermatitis. (July 2003) [en línea][fecha de consulta: 22-VIII-2006]. Disponible en: http://www.aad.org/NR/rdonlyres/0A1B11FB-5815-47D2-B2B5-B11F4726E1F7/0/Atopic_Dermatitis_Guideline.pdf
- 24.-Fonacier L, Sperger J, Charlesworth EN, Weldon D, Beltrani V, Bernhisel-Broadbent J, et al. Report of the topical calcineurin inhibitor task force of the American College of Allergy, Asthma and Immunology and the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 115: 1249-53
- 25.-Abramovits W, Boguniewicz M, Paller AS, Whitaker-Worth DL, Prendegast MM, Tokar M, et al. The economics of topical immunomodulators for the treatment of atopic dermatitis. *Pharmacoeconomics.* 2005; 23: 543-66
- 26.-Pitt M, Garside R, Stein K. A cost-utility analysis of pimecrolimus vs topical corticosteroids and emollients for the treatment of mild and moderate atopic eczema. *Br J Dermatol.* 2006; 154: 1137-46
- 27.-Ellis CN, Kahler KH, Gueger J, Chang J. Cost effectiveness of management of mild-to-moderate atopic dermatitis with 1% pimecrolimus cream in children and adolescents 2-17 years of age. *Am J Clin Dermatol.* 2006; 7: 133-9
- 28.-Flohr C, Williams HC. Evidence based management of atopic eczema. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2004; 89: ep35-39
- 29.-Conroy S. New products for eczema. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2004; 89: ep23-26
- 30.-Oxman AD, Cook DJ, Guyatt GH and the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guide to the medical literature. VI. How to use an overview. *JAMA.* 1994; 272: 1367-71