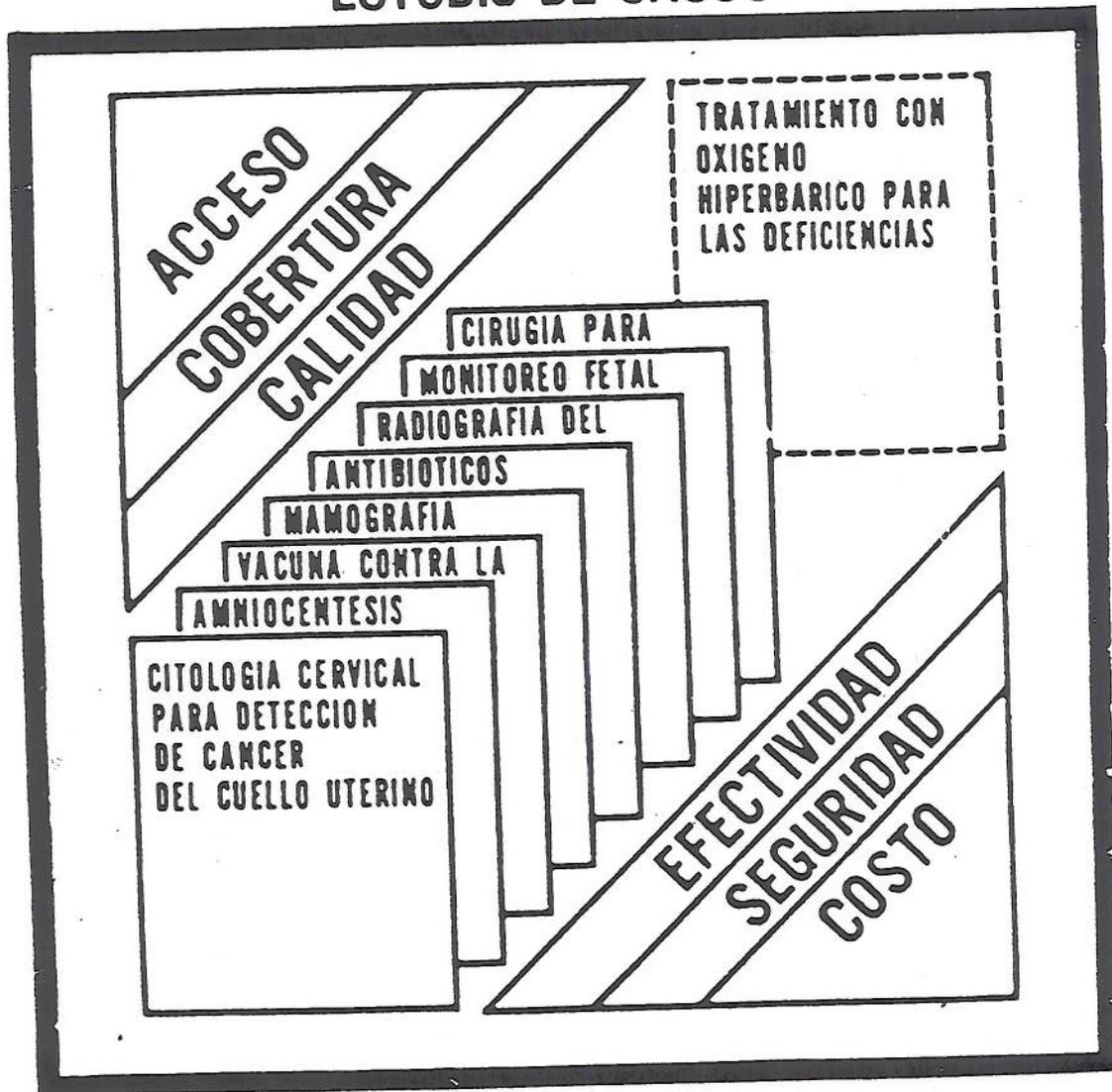


EVALUACION DE LA EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA TECNOLOGIA MEDICA

ESTUDIO DE CASOS



ORGANIZACION PANAMERICANA DE LA SALUD
Oficina Sanitaria Panamericana, Oficina Regional de la
ORGANIZACION MUNDIAL DE LA SALUD



EVALUACION DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD
DE LAS TECNOLOGIAS MEDICAS

ESTUDIO DE CASOS

Oficina de Evaluación Tecnológica (OTA)
Congreso de los Estados Unidos de América

Washington, D.C.

Septiembre 1978

Este trabajo es el Capítulo 3 del libro Evaluación de la Eficacia y la Seguridad de las Tecnologías Médicas, que fue publicado en 1978 por la Oficina de Evaluaciones Tecnológicas del Congreso de los Estados Unidos de América. Su traducción ha sido realizada por la Organización Panamericana de la Salud y un grupo de profesionales de América Latina colaboró en su revisión.

Este documento se distribuye gratuitamente a solicitud del interesado
él que deberá dirigirse a:

Organización Panamericana de la Salud
Programa de Desarrollo de Tecnología en Salud
525 Twenty-third St., N.W.
Washington, D.C. 20037
E.U.A.

PREFACIO

El desarrollo y uso de las tecnologías médicas durante las últimas décadas ha crecido dramáticamente. Las innovaciones tecnológicas relacionadas con inmunizaciones, antibióticos, diagnósticos y la cirugía han contribuido a un descenso en todo el mundo de las tasas de morbilidad y mortalidad.

El sector de la salud ha invertido grandes cantidades de dinero en hospitales, adiestramiento de profesionales, investigación, y equipos para transplantes de corazón, infartos cardíacos, cáncer, enfisemas, así como en otras muchas enfermedades.

Aunque las nuevas tecnologías han producido cambios en el estado de salud de muchas poblaciones, es importante también reconocer que muchos de estos cambios han sido a un costo muy elevado en relación con los beneficios producidos. Muchas de estas tecnologías introducidas por la medicina son de beneficio marginal e implican riesgos que necesitan considerarse en las decisiones.

Se han promocionado la evaluación de las tecnologías de la salud como una estrategia para obtener un uso racional de la misma. Generalmente se ha evaluado la tecnología en términos de definir seguridad, efectividad, costo; y raramente, el impacto social de la misma.

Este trabajo representa la evaluación de 17 casos de tecnologías médicas. Estos estudios están basados en casos de cirugía, radiología, pediatría, obstetricia y ginecología, farmacología, medicina interna y geriatría. También se incluyen conceptos de medicina preventiva y curativa así como de rehabilitación y diagnóstico.

Los estudios publicados por la Oficina de Evaluación Tecnológica (OTA) han sido realizados a petición del Congreso de los Estados Unidos de América; por consiguiente, los datos epidemiológicos están basados en la población de dicho país. Con la esperanza de que esta traducción fuera de utilidad en los países de América Latina enviamos un borrador a un grupo de colaboradores solicitándoles sus comentarios y si podían aportar datos propios. El objetivo de esta solicitud era el de reunir información epidemiológica que permitiera analizar el uso de estas tecnologías en América Latina.

Esperamos que esta revisión cree un interés en América Latina para iniciar actividades de evaluación de tecnologías y contribuya a un análisis crítico en la selección, adquisición y uso de tecnologías médicas.

Reconocemos y queremos agradecer el valioso apoyo que nos han prestado todos los colaboradores de la América Latina, que nos han ayudado a orientar este trabajo para que sea más útil a todos estos países. Sus contribuciones han sido indispensables para poder llevar a cabo el Programa de Desarrollo de Tecnología de la Organización Panamericana de la Salud.

La revisión de los documentos enviados por los colaboradores fue hecha por el Dr. Julio González Molina, quien también nos apoyó en la traducción y redacción del documento final.

Muchos de los funcionarios de la Organización Panamericana de la Salud colaboraron en el desarrollo de esta publicación, entre ellos deseáramos destacar la contribución de los Dres. Helena Espinosa Restrepo y Arturo Romero, así como de la secretaria Alicia González.

Washington, D.C.
Enero, 1984

Gloria Coe
Jorge Peña Mohr

LISTA DE COLABORADORES DE AMERICA LATINA

Las siguientes personas revisaron, parte, o toda, la publicación de la versión en español.

Alfredo Abrao
Superintendente
Instituto Central
Fundacao Antonio Prudente
Hospital A.C. Camargo
Sao Paulo, Brasil

Jorge Albartal
Jefe de Cirugía
Instituto de Cardiología de la
Academia Nacional de Medicina
Buenos Aires, Argentina

Sidney de Souza Almeida
Director de "Jornal da Imagem"
Miembro de la Comisión de Información del
Colegio Interamericano de Radiología
Jefe del Departamento de Radio-diagnóstico
de los Hospitales: Clínica San Lucas,
Clínica Santa Mónica, Hospital de los
Plantadores de Caña
Sao Paulo, Brasil

Sidney de Souza Almeida, Junior
Colaborador del "Jornal da Imagem"
Jefe del Departamento de Radio-diagnóstico
de Santa Casa de Sumaré
Asistente del Departamento de Radio-diagnóstico
de los Hospitales: Clínica San Lucas,
Clínica Santa Mónica, Hospital de los
Plantadores de Caña
Sao Paulo, Brasil

Pedro Amonte Gallo
Profesor Adjunto del Centro de Tratamiento Intensivo
Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Colzeicao Aparecida de Mattos Segre
Directora
Departamento Hospital Municipal "Maternidades
Escola V.N. Cachoeirinha"
Sao Paulo, Brasil

* Nubia Aristizábal P.
Dependencia de Patología
División de Salud
Universidad del Valle
Cali, Colombia

José M. Ballester
Instituto de Hematología e Inmunología
La Habana, Cuba

Mabel Bianco
Departamento de Investigación y Asesoramiento
Centro de Investigaciones Epidemiológicas
Buenos Aires, Argentina

Samuel Bravo Williams
Neumólogo-Geriatra
Clínica de la Vejez
Servicios Clínicos Sta. Teresa
Tlalpan, México

Eduardo Cáceres G.
Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásticas (INEN)
Lima, Perú

Roberto Caldeyro-Barcia
Director
Departamento Clínico de Perinatología
Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela"
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Roberto Cordero Murillo
Jefe del Servicio de Hematología
Hospital México, C.C.S.S.
San José, Costa Rica

Jose Echeverría R.
Jefe Departamento de Radiología
Hospital General de Occidente
Guatemala

Carlos E. Garbino
Profesor Agregado de Oncología Médica
Departamento y Cátedra de Oncología
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Carlos A. Gianantonio
Departamento de Pediatría
Hospital Italiano
Buenos Aires, Argentina

Joaquín González Aragón
Vicepresidente de la Sociedad de Geriatria
y Gerontología de México
México

X Julio González Molina
Jefe Oficina Evaluación de Calidad Médica
Instituto Seguros Sociales
Bogotá, Colombia

Juan Carlos Hernández Morán
Profesor Auxiliar
Cátedra de Radiología de la Facultad
de Medicina
Universidad de Buenos Aires
Argentina

Alipio Jeri Castilla
Jefe Servicio de Hematología
Instituto Peruano de Seguridad Social
Lima, Perú

Elías Jiménez F.
Subdirector
Hospital Nacional de Niños "Dr. Carlos Sáenz Herrera"
San José, Costa Rica

Helmut Kasdorf
Director
Cátedra y Departamento de Oncología
Facultad de Medicina
Universidad de la República
Montevideo, Uruguay

Víctor M. Lira Puerto
Jefe del Departamento de Quimioterapia
Instituto Mexicano del Seguro Social
México

Rodolfo Lorenzana
Departamento de Citología y Cáncer Cérvix
Hospital Roosevelt
Guatemala

Carlos Alfredo Marcilio de Souza
Coordinador de Salud y Nutrición
Consejo Nacional de Desarrollo
Científico y Tecnológico
Brasilia, Brasil

X Libia Restrepo de Ramírez
Instituto de Ciencias de la Salud
Facultad de Medicina
Medellín, Colombia

Carlos Restrepo
Patólogo
Instituto Nacional de Cáncer
Instituto Nacional de Salud (N.I.H.)
Bethesda, Maryland
Estados Unidos

Humberto Rey V.
Jefe Sección Recién Nacidos
Departamento de Pediatría
Universidad del Valle
Cali, Colombia

Gilberto Salgado
Instituto Nacional de Cáncer
Rio de Janeiro, Brasil

Joao Sampaio Goes Junior
Presidente
Fundación "Centro de Pesquisa de Oncologia"
Sao Paulo, Brasil

Juan Antonio Sander
Buenos Aires, Argentina

Rubén E. Smud
Director Nacional (Int.) de Prevención
y Control de las Enfermedades
Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente
Buenos Aires, Argentina

Luis Souhami
Jefe Sección de Radioterapia
Instituto Nacional de Cáncer
Rio de Janeiro, Brasil

X Fernando Tirado Villegas
Gerente
Instituto de Seguros Sociales
Seccional Antioquia
Medellín, Colombia

X Adolfo Vélez Gil
Director Programa Sistema de Cirugía Simplificada
Hospital Universitario Evaristo García
Cali, Colombia

X Luciano Vélez
Clínica Soma
Medellín, Colombia

Funcionarios de OPS:

Gloria Coe
Programa de Desarrollo de Tecnologías en Salud

Gerald Hansen
Programa de Prestación de Servicios de Salud

Santiago Pavlovsky
Programa de Salud del Adulto

Jorge Peña
Programa de Desarrollo de Tecnología en Salud

Helena Restrepo
Programa de Salud del Adulto

Arturo Romero
Epidemiología

Ricardo Schwarcz
Coordinador interino
Centro Latinoamericano de Perinatología - CLAP
Montevideo, Uruguay

OFICINA DE EVALUACION TECNOLOGICA

Junta del Congreso

Senador Edward M. Kennedy (Massachusetts)
Presidente

Representante Larry Winn, Jr. (Kansas)
Vicepresidente

Senado

Ernest F. Hollings
Carolina del Sur

Adlai E. Stevenson
Illinois

Clifford P. Case
Nueva Jersey

Ted Stevens
Alaska

Orrin G. Hatch
Utah

Cámara

Olin E. Teague
Texas

Morris K. Udall
Arizona

George E. Brown, Jr.
California

Clarence E. Miller
Ohio

John W. Wydler
Nueva York

Russell W. Peterson
ex officio

Oficina del Director

Russell W. Peterson, Director
Daniel DeSimone, Director Adjunto

Consejo Consultivo

Jerome B. Wiesner
Presidente

Frederick C. Robbins
Vicepresidente

J. Fred Bucy
Ronald R. Davenport
James C. Fletcher

Gilbert Gude

Hazel Henderson

Charles N. Kimball

J. M. Leathers

John T. McAlister, Jr.

Elmer B. Staats

Edward Wenk, Jr.

La Junta de Evaluación Tecnológica aprueba la publicación de este informe en el que se exponen varios puntos de vista sobre un asunto de gran importancia para el Congreso de los Estados Unidos. Las opiniones aquí expresadas no representan necesariamente las de la Junta, el Consejo Consultivo de la OTA ni ninguno de los miembros de esos órganos.

GRUPO CONSULTIVO EN EFICACIA Y SEGURIDAD

Lester Breslow, Presidente
Decano, Facultad de Salud Pública
Universidad de California
Los Angeles

Bernard Barber
Profesor
Departamento de Sociología
Barnard College
Universidad de Columbia

Philip A. Brunell
Director
Departamento de Pediatría
Universidad de Texas
Centro de Ciencias de la Salud
de San Antonio

John C. Fletcher
Asistente del Director en
Asuntos de Bioética
Centro Clínico
Institutos Nacionales de Salud

Robert P. Goldman
Presidente
RPG Productions, Inc.

William P. Longmire, Jr.
Profesor de Cirugía
Facultad de Medicina
Universidad de California

C. Frederick Mosteller
Profesor y Director
Departamento de Bioestadística
Facultad de Salud Pública
Universidad de Harvard

Jack D. Myers
Profesor de Medicina
Universidad de Pittsburgh

Daniel W. Pettengill
Vicepresidente
División de Seguros Colectivos
Aetna Life and Casualty

Judith P. Swazey
Profesora Asociada
Departamento de Ciencias Socio-
médicas y de Medicina de la
Comunidad
Facultad de Medicina
Universidad de Boston

Kenneth E. Warner
Profesor Auxiliar
Departamento de Planificación y
Administración de Salud
Facultad de Salud Pública
Universidad de Michigan

Richard N. Watkins
Médico
Comité de Investigaciones Médicas
Group Health Cooperative
Seattle, Washington

John W. Williamson
Profesor
Departamento de Organización
de la Salud
Facultad de Higiene y
Salud Pública
Universidad de John Hopkins

COMITE CONSULTIVO DEL PROGRAMA DE SALUD DE LA OTA

Frederick C. Robbins, Presidente
Decano, Facultad de Medicina, Case Western Reserve University

Stuart H. Altman
Decano
Escuela Florence Heller
Universidad de Brandeis

C. Frederick Mosteller
Profesor y Director
Departamento de Bioestadística
Universidad de Harvard
Facultad de Salud Pública

Robert M. Ball
Catedrático Principal
Instituto de Medicina
Academia Nacional de Ciencias

Helen Ewing Nelson
Director
Centro de Asuntos Relativos
al Consumidor
Universidad de Wisconsin - Extensión

Bernard Barber
Profesor
Departamento de Sociología
Barnard College
Universidad de Columbia

Anthony Robbins
Director Ejecutivo
Departamento de Salud
Estado de Colorado

Rashi Fein
Profesor de Economía de la Medicina
Centro de Salud de la Comunidad
y Atención Médica
Facultad de Medicina de Harvard

Charles A. Sanders
Director General
Massachusetts General Hospital

Melvin A. Glasser
Director
Departamento de Seguridad Social
United Auto Workers

Kerr L. White
Director
Comité Nacional de Estadísticas
Vitales y Sanitarias de los
Estados Unidos

Sidney S. Lee
Decano Asociado
Medicina de la Comunidad
Universidad de McGill

AGRADECIMIENTOS

La Oficina de Evaluación Tecnológica (OTA) recibió la ayuda de muchas personas en la preparación de este informe. Se agradece especialmente la colaboración de John Abbott, Departamento de Salud, Educación y Bienestar; James W. Day, Facultad de Salud Pública de la Universidad de Texas; Steve Gordon, Institutos Nacionales de Salud; Michael Gough, Institutos Nacionales de Salud; Jack Paradise, Hospital Infantil de Pittsburgh; Thomas Preston, Servicio de Salud Pública de los EUA; Samuel Putnam, Facultad de Medicina de la Universidad de Carolina del Norte, y Chariklia Spiegel, Especialista Clínica, Cátedra Conmemorativa de Robert Wood Johnson. La asistencia editorial de Joseph Mohbat y Kerry Britten Kemp fue muy valiosa. El personal del Programa de Salud desea expresar también sus agradecimientos a Carl A. Taylor por su contribución y dirección durante el trabajo inicial del estudio.

INDICE

	<u>Página</u>
DETERMINACION DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE LA TECNOLOGIA MEDICA: HISTORIA Y ESTUDIO DE CASOS	1
Evolución del interés en la determinación de la eficacia y la seguridad	1
CASOS ILUSTRATIVOS SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD	5
Caso 1: Citología cervical para detección de cáncer del cuello uterino	5
Caso 2: Amniocentesis	10
Caso 3: Vacuna contra la varicela	14
Caso 4: Mamografía	16
Caso 5: Antibióticos orales profilácticos en cirugía electiva del cólon	21
Caso 6: Radiografía del cráneo	22
Caso 7: Monitoreo fetal electrónico	25
Caso 8: Cirugía para la enfermedad coronaria	29
Caso 9: Amigdalectomía	33
Caso 10: Apendicectomía	36
Caso 11: Histerectomía	38
Caso 12: Farmacoterapia para la hipertensión	40
Caso 13: Farmacoterapia de la otitis media infantil	43
Caso 14: Enyesado de la fractura del antebrazo	45
Caso 15: Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin	46
Caso 16: Quimioterapia para cáncer del pulmón	48
Caso 17: Tratamiento con oxígeno hiperbárico para las deficiencias cognoscitivas de los ancianos	51

GLOSARIO DE TERMINOS

Confiabilidad

El punto hacia el cual un experimento, una prueba o una medida dan los mismos resultados en ensayos repetidos.

Dispositivo

Cualquier artículo, excepto medicamentos, empleados en la prestación de atención médica (inclusive instrumentos, aparatos, máquinas, implantes y reactivos).

Efectividad

Lo mismo que eficacia (véase esta a continuación) excepto que se refiere a condiciones ordinarias de uso.

Efecto placebo

El efecto que se considera que es debido a la expectativa de que la tecnología actúe (es decir, es un resultado producido por el poder de la sugestión).

Eficacia

La probabilidad de que se beneficien los individuos de una población definida por la aplicación de una tecnología médica.

Eficiencia

El grado con el cual se relacionan los recursos para la aplicación de una tecnología eficaz y efectiva.

Ensayo clínico controlado

Una investigación experimental realizada en sujetos que se seleccionan, según reglas preestablecidas, a un grupo de estudio y a un grupo testigo en la cual los sujetos reciben o no reciben un procedimiento tecnológico preventivo o terapéutico, maniobra o intervención de carácter experimental. Los resultados se evalúan por rigurosa comparación entre las tasas de enfermedad, muerte, curación u otro resultado en el grupo de estudio y el grupo testigo, respectivamente. Si las reglas establecidas determinan que los sujetos deben asignarse a distintos grupos de manera aleatoria, el diseño del estudio corresponde a un ensayo clínico aleatorio controlado. La mayoría de los ensayos clínicos aleatorios son también ensayos controlados.

Ensayo doble ciego

Es aquel en el cual ni el investigador ni los individuos del estudio conocen en que grupo están ubicados, con el objeto de evitar sesgos en la evaluación de los resultados. Los sesgos se podrían presentar si se conoce que un individuo pertenece al grupo al que se le aplica la tecnología o al grupo testigo.

Epidemiología

El estudio de la frecuencia, la distribución y los factores determinantes de enfermedades e incapacidades en poblaciones humanas y el efecto de las intervenciones en las mismas.

Medicamento

Cualquier sustancia química o biológica que se puede suministrar a un sujeto para prevenir, tratar o diagnosticar una enfermedad u otra afección médica.

Método aleatorio

Método aleatorio para asignar a los sujetos en grupos experimentales y de control, con el objeto de que las diferencias no experimentales entre los grupos se deban exclusivamente al azar. A la vez se espera que este procedimiento minimice la diferencia en la composición de los grupos. Tiende a asegurar que los prejuicios y juicios del investigador no determinen la selección aleatoria. Sigue un plan probabilístico y para el sorteo usualmente se realiza con la ayuda de una tabla de números aleatorios.

Morbilidad

Enfermedad, lesión, menoscabo o invalidez de un individuo.

Mortalidad

La muerte de un individuo; empleada a menudo en estudios epidemiológicos en los que se calcula la tasa de mortalidad por una enfermedad en una población determinada.

Placebo

Una sustancia o un procedimiento inactivo empleado a menudo en ensayos clínicos controlados para evaluar la eficacia. Se refiere también en la práctica médica a la administración simbólica de un tratamiento.

Procedimiento

Una tecnología médica en la que se emplean de manera conjunta medicamentos, dispositivos y capacidad profesional. La apendicectomía, por ejemplo, puede ser una intervención en la que se necesiten medicamentos (para anestesia), dispositivos de vigilancia y dispositivos quirúrgicos, así como una gran competencia por parte de los médicos, las enfermeras y el personal auxiliar.

Riesgo

La probabilidad de que se presente un resultado adverso o desfavorable y de la gravedad del daño consiguiente para la salud de los individuos de una población definida como resultado del uso de una tecnología médica aplicada para resolver un problema determinado bajo condiciones específicas de uso.

Seguridad

Un juicio de la aceptación de un riesgo en una situación especificada.

Sesgos

Cualquier factor en cualquier etapa de una investigación que tienda a producir resultados que sistemáticamente se apartan del verdadero valor.

Significancia estadística

En la mayoría de los estudios biomédicos y epidemiológicos se considera que los resultados son significantes estadísticamente cuando los resultados obtenidos tienen una probabilidad de ser debidos al azar menor del 5%. Se determina por el llamado valor de "P".

Tamizaje

(Prueba de detección precoz, tamiz.) La identificación presuntiva de una enfermedad o defecto por la aplicación de exámenes u otros procedimientos. El tamizaje divide las personas en unas que probablemente tienen una enfermedad y otras que probablemente no la tienen.

Tecnología médica

Los medicamentos, dispositivos y procedimientos médicos y quirúrgicos empleados en la prestación de atención de salud y los sistemas de organización y apoyo en los que se dispensa esa atención.

Validez

Grado de precisión con el cual las medidas empleadas determinan la eficacia y la seguridad de la tecnología bajo estudio.

GLOSARIO DE SIGLAS

AAMI	Asociación para el Adelanto de la Instrumentación Médica
ACS	Sociedad Americana de Cáncer
ADAMHA	Administración de Alcohol, Uso Indebido de Medicamentos y Salud Mental
ANSI	Instituto Americano de Normas Nacionales
ASTM	Sociedad Americana de Pruebas y Materiales
BCDDP	Proyecto de Demostración de Detección de Cáncer de Mama
CDC	Centro de Control de Enfermedades
CON	Certificado de Necesidad
CT	Tomografía electrónica o tomografía electrónica axial
DOD	Departamento de Defensa
ECMO	Oxigenador de membranas extracorporales
EFM	Vigilancia fetal electrónica (MFE)
EKG	Electrocardiograma
ESKD	Nefropatía terminal
FDA	Administración de Alimentos y Medicamentos
GMP	Buenas prácticas de fabricación
PNB	Producto nacional bruto
HCFA	Administración para el Financiamiento de la Atención de Salud
HEW	Departamento de Salud, Educación y Bienestar
HIP	Health Insurance Plan of Greater New York
HMO	Organizaciones para el Mantenimiento de la Salud
HRA	Administración de Recursos Sanitarios
HSQB	Oficina de Normas y de Calidad de la Salud

IND Aviso de exención declarada de investigaciones para un nuevo medicamento
 IPPB Respiración intermitente de presión positiva
 MRFIT Ensayo de intervención de factores múltiples de riesgo
 NASA Administración Nacional de Aeronáutica y del Espacio
 NCHS Centro Nacional de Estadísticas de la Salud
 NCHSR Centro Nacional de Investigación sobre Servicios de Salud
 NCI Instituto Nacional de Cáncer
 NDA Aplicación de un nuevo medicamento
 NEI Instituto Nacional de Ojos
 NHLBI Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y de Sangre
 NIAAA Instituto Nacional de Uso Indebido del Alcohol y Alcoholismo
 NIAID Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas
 NIAIDD Instituto Nacional de Artritis, Metabolismo y Enfermedades Digestivas
 NICHD Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano
 NIDA Instituto Nacional de Uso Indebido de Medicamentos
 NIDR Instituto Nacional de Investigaciones Odontológicas
 NIGMS Instituto Nacional de Ciencias Médicas Generales
 NIH Institutos Nacionales de Salud
 NIMH Instituto Nacional de Salud Mental
 NINCDS Instituto Nacional de Trastornos Neurológicos y Comunicativos y Apoplejía
 NSF Fundación Nacional de Ciencias
 OHPA Oficina de Evaluación de la Práctica Sanitaria
 OMB Oficina de Administración y Presupuesto

OTA Oficina de Evaluación Tecnológica
PHS Servicio de Salud Pública
PSRO Organización Profesional de Examen de Normas
SSA Administración de la Seguridad Social
TAR Investigaciones sobre la Evaluación del Tratamiento
VA Administración de los Veteranos

DETERMINACION DE LA EFICACIA Y LA SEGURIDAD DE LA TECNOLOGIA MEDICA:
HISTORIA Y ESTUDIO DE CASOS

La finalidad de esta publicación es presentar en perspectiva el desarrollo y el estado actual de los aspectos relativos a la eficacia y la seguridad de la tecnología médica. Para ello se analiza brevemente la forma como ha evolucionado el interés en su determinación. Se presentan 17 estudios breves de casos para ilustrar algunos de los aspectos relativos a esa estimación.

Evolución del interés en la determinación de la eficacia y la seguridad

"Al tomar la expresión ensayo clínico en su sentido más amplio, es decir, de manera que abarque la prueba de cualquier procedimiento terapéutico aplicado a una persona enferma, es obvio que el ensayo clínico debe ser tan antiguo como la medicina misma. Aún un curandero al ensayar por primera vez un nuevo compuesto nauseabundo se podría preguntar, al igual que Alicia en el País de las Maravillas al comer el hongo, cómo debe hacerlo, aunque indudablemente no dejaría que su paciente notara su ansiedad y fingiría tener la calma acostumbrada. Esas observaciones personales sobre un reducido número de pacientes, hechas y registradas cuidadosamente por los maestros de la medicina clínica, han sido y seguirán siendo fundamentales para el progreso de la medicina (165)".

Como indica el comentario anterior de Bradford Hill, el desarrollo de técnicas estadísticas para evaluar la eficacia y la seguridad no disminuye la importancia histórica del criterio clínico ni de la adopción individual de decisiones: las técnicas modernas de evaluación deberían complementar las tradicionales.

Las técnicas existentes en la actualidad y el deseo de usarlas no surgieron de la noche a la mañana, ni emanaron del hecho de que los médicos de hoy se preocupen más que sus predecesores por los resultados de la práctica médica.

Ya en el siglo XVIII se usaban las estadísticas y las técnicas de probabilidad, aunque muy raras veces en los campos de la medicina y la salud pública. Cotton Mather, un clérigo estadounidense, informó en 1721 que en la epidemia de viruela que azotó a Boston ese año, murieron más de una de cada seis personas no inoculadas contra la enfermedad, pero solo una de cada 60 personas inoculadas. Aunque sus cálculos matemáticos eran rudimentarios en comparación con los de hoy y su "diseño experimental" dejaba mucho que desear, representan una de las primeras pruebas estadísticas sobre el beneficio de una tecnología médica (316). En 1759, Benjamín Franklin publicó una descripción del éxito de la vacunación en

Boston. Su informe* contiene un análisis matemático de los resultados de la vacunación y representa uno de los primeros ejemplos de una "reseña" médica y (en muchos aspectos) de un análisis de políticas.

En años posteriores de ese mismo siglo, varios matemáticos como Bernoulli estudiaron la eficacia de distintas vacunas. La introducción relativamente amplia de la vacunación después de 1800 y las notorias y dramáticas mejoras observadas en la mortalidad y morbilidad causadas por las enfermedades objeto de la vacunación, disminuyeron mucho el interés en los estudios estadísticos de inoculación y su relación con la prevención de la enfermedad.

Hacia finales del siglo XVIII, no obstante, resurgió el interés por el uso de estadísticas para estudiar la eficacia de los tratamientos. Por ejemplo, en 1793, cuando Benjamín Rush anunció que había descubierto una cura definitiva para la fiebre amarilla, William Cobbett, un político inglés que se encontraba de visita en Filadelfia, comenzó a indagar la validez de la afirmación de Rush de que el tratamiento, que consistía en sangrar y purgar al paciente, era eficaz. Rush, como muchos médicos de la época, no mantenía registros completos de casos, de modo que Cobbett acopió las estadísticas de los "registros de mortalidad" y descubrió una correlación positiva entre el número de pacientes tratados y la tasa de mortalidad. Aunque en sus cálculos se omitieron muchas variables importantes, la afirmación de Cobbett de que el tratamiento causaba daño y no curaba al paciente era al parecer bien fundada. Como afirma Shryock:

"En todo caso, este representaba un llamado a considerar una evidencia estadística en contra de un procedimiento terapéutico particular—un llamado bastante singular para esa época; tanto que recibió muy poca atención por parte de los médicos y de otras personas. Posteriormente, Cobbett fue declarado culpable de calumnia, multado y prácticamente expulsado de la ciudad. En realidad, sugirió el uso de estadísticas en las investigaciones médicas. Lo que una persona vio en una acalorada controversia, otras lo notarían más tarde o temprano en el curso de una investigación hecha con calma (316)".

*Relación del éxito de la inoculación contra la viruela en Inglaterra y América e instrucciones sencillas que permiten a cualquier persona practicar la operación y atender al paciente durante la indisposición".

En 1810, en el estudio clásico de Laplace del cálculo de probabilidades, se incluyó una afirmación enérgica del potencial de esa técnica en las investigaciones médicas. A mediados del siglo XIX era evidente que había mayor interés en el uso de estadísticas en medicina (203). En forma paralela a ese interés fue surgiendo una mayor confianza de la medicina en los métodos científicos y los descubrimientos de las ciencias naturales. La combinación de un énfasis nuevo en la correlación de la sintomatología, tratamiento y patología, y de estos con las técnicas matemáticas, permitió a Pierre Louis de Francia estudiar la eficacia de varias clases de terapéutica.

Sus técnicas estadísticas consistían en un método complejo de ampliar la experiencia y cuantificar las impresiones de los médicos (316). Esas técnicas ideadas por Louis y otras personas en el siglo XIX encontraron resistencia, a veces por razones lógicas, pero se convirtieron rápidamente en parte integral de las investigaciones clínicas.

Puesto que muchas clases de terapéutica empleadas popularmente en el siglo XIX no eran eficaces, el mayor uso de técnicas estadísticas comenzó a reducir sustancialmente el número de tratamientos aceptados. Ese "nihilismo terapéutico" no fue contrarrestado con nuevas clases de terapéutica para reemplazar las desacreditadas.

Por ende, paradójicamente, el adelanto en la ciencia médica representado por la evaluación cuantitativa de las distintas clases de terapéutica, fue una de las contribuciones a la pérdida generalizada de confianza del público en la medicina en la segunda parte del siglo XIX (316). En ese período, sin embargo, el estudio de los microorganismos y su función en la enfermedad comenzaba a formar la base de la prevención y el tratamiento posteriores.

Estos y otros acontecimientos en la ciencia médica llevaron a muchos adelantos importantes, desde comienzos del presente siglo. La mortalidad y la morbilidad bajaron rápidamente--quizá en forma sustancial como resultado de mejores condiciones del medio y hábitos personales y, a menudo, de medidas preventivas y terapéuticas. El uso de estadísticas y la evaluación científica de la eficacia y la seguridad se desarrollaron lentamente pues, en general, no se consideraban como aspectos esenciales de la medicina. Las razones eran numerosas: los éxitos logrados en el primer tercio del siglo XIX parecían evidentes, el público tenía una gran confianza en la medicina y existían pocos requisitos legales para demostrar la eficacia y la seguridad.

Sin embargo, la medicina se ha concentrado cada vez más en las enfermedades crónicas y degenerativas. Puesto que es más difícil estudiar los efectos del tratamiento de esos trastornos, la capacidad de la medicina para evaluar la eficacia y la seguridad se convirtió en un

aspecto esencial. Esa situación sumada al creciente interés de un número reducido de personas (como Bradford Hill) y a las mejores técnicas matemáticas disponibles, llevó a debatir la forma apropiada, la función y la magnitud de la evaluación de la eficacia y la seguridad. Miller afirma lo siguiente:

"La conquista de la mayoría de las infecciones agudas y crónicas en el mundo desarrollado ha dejado preocupada a la medicina por un gran número de enfermedades de etiología múltiple y larga duración, en las que la evaluación de los resultados terapéuticos presenta grandes dificultades (242)".

Barnes concuerda en que los estudios científicos son esenciales pero contrasta las técnicas relativamente sencillas de comienzos del siglo XX con las de hoy:

"Posiblemente, el defecto más crítico y central de los estudios precitados (finales del siglo XIX, comienzos del siglo XX) de terapéutica quirúrgica innovadora es la falta de experiencia controlada. El concepto de control parecía ser totalmente desconocido para los cirujanos de esa época...(23)".

La renuencia de los médicos a adoptar un criterio estadístico en materia de eficacia prosiguió durante el siglo XX (163). En 1921, un escritor de Lancet preguntó si el método cuantitativo era una "fase importante en el desarrollo (de la medicina)" o una "ingenuidad trivial que hace perder tiempo como lo afirman algunos" (164). Para 1971, Hill pudo notificar la respuesta de la comunidad médica, que era una "notoria y creciente aceptación del método". En 1938 se promulgó la ley federal sobre alimentos, medicamentos y cosméticos que exigía demostración de la inocuidad de nuevos medicamentos mediante investigación científica antes de permitir su comercialización. Cochrane cree que en 1952 "se dio un importante paso hacia adelante" en el uso de métodos experimentales en medicina clínica cuando Daniels y Hill publicaron su estudio sobre la eficacia de la quimioterapia para la tuberculosis pulmonar (72). Las enmiendas Kefauver-Harris a la ley sobre alimentos, medicamentos y cosméticos efectuadas en 1962 agregaron el requisito de demostrar la eficacia y la inocuidad de los medicamentos. Desde 1976, ha sido preciso demostrar que ciertos dispositivos médicos son inocuos y eficaces.

Los años 70 presentan un contraste. Las técnicas disponibles para estimar la eficacia y la seguridad son más complejas que antes y al mismo tiempo hay una preocupación cada vez mayor por una evaluación insuficiente, exagerada e inoportuna de la eficacia y la seguridad. Estos aspectos se analizan a continuación mediante la presentación de 17 estudios breves de casos ilustrativos.

CASOS ILUSTRATIVOS SOBRE LA EFICACIA Y SEGURIDAD

Como se explicó anteriormente, la tecnología ha transformado la práctica médica en los últimos decenios al poner a disposición del sistema de atención médica nuevos instrumentos preventivos, terapéuticos y de diagnóstico. Por otra parte, el ritmo acelerado del desarrollo tecnológico ha dado origen a numerosos problemas. Cabe preguntar si las actuales investigaciones y el trabajo de desarrollo se destinan a la creación de las tecnologías más deseables, si se evalúa apropiadamente la seguridad y la eficacia de las mismas antes de generalizarse su uso y si las tecnologías valiosas se difunden tan rápidamente como es debido.

Una forma de abordar estos asuntos consiste en determinar la eficacia y la seguridad de las nuevas tecnologías médicas antes de su difusión y, cuando es posible, de las ya existentes cuando hay dudas bien fundadas sobre sus efectos. La naturaleza, la finalidad, el estado actual, el costo y las repercusiones políticas de las tecnologías médicas influyen en la evaluación de su seguridad y eficacia. Los 17 estudios de casos aquí presentados ejemplifican una variedad de puntos relativos a la eficacia y la seguridad de las tecnologías médicas. Sin embargo, no abarcan todos los aspectos o preocupaciones posibles ni constituyen reseñas completas de la eficacia y seguridad de las tecnologías particulares usadas. En algunos casos se puede hacer alusión a la eficacia o al costo-eficacia. Aunque este informe no se refiere directamente a estos asuntos, la relación entre eficacia, efectividad y costo-eficacia es importante. Los casos pueden servir a menudo de introducción a las interrelaciones de esos conceptos.

Se incluyen casos de eficacia aceptada pero también de eficacia incierta, y tecnologías costosas y relativamente baratas (al menos con base en el costo unitario). Algunas de esas tecnologías se han difundido ampliamente; otras apenas comienzan a difundirse. En varios casos hay una gran participación del gobierno y en otros muy poca. En conjunto, los casos sirven para demostrar algunas de las complejidades que se deben reconocer cuando se evalúan la eficacia y la seguridad de las tecnologías médicas.

Caso 1: Citología cervical para detección de cáncer del cuello uterino*

La citología cervical o frotis Papanicolau es un análisis de las células del cuello uterino para detección de cáncer. La toma de la muestra se puede practicar en un consultorio médico, dispensario u hospital. El procedimiento es rápido y sencillo pero puede causar cierta molestia. No se ha dudado nunca de su seguridad.

*Este caso se adaptó de un documento preparado para OTA por Anne-Marie Foltz, Facultad de Medicina de la Universidad de Yale.

*El cáncer del cuello uterino es más común en Latinoamérica que en cualquier otra área del mundo. Es la neoplasia que produce más muertes en el área y en algunos países la incidencia de carcinoma invasivo es hasta diez veces mayor que la de Estados Unidos. La tasa de defunción por cáncer del cuello uterino y su incidencia han venido disminuyendo en los Estados Unidos, pero no en América Latina desde antes de comenzar el proceso de detección. La Sociedad Americana de Cáncer (ACS) estima que en los Estados Unidos ocurren 20,000 casos nuevos por año. La enfermedad es más predominante entre mujeres de clases socioeconómicas bajas, mujeres que tienen relaciones sexuales desde una edad muy temprana y mujeres que tienen varios compañeros sexuales.

La práctica anual de la citología cervical se ha fomentado ampliamente. En 1973, el 75% de las mujeres estadounidenses mayores de 17 años se habían sometido al frotis al menos una vez y cerca de la mitad se lo había hecho practicar el año anterior a la encuesta (Centro Nacional de Estadísticas de la Salud, 1975). Ningún otro país del mundo ha logrado ese nivel de detección.

El costo medio del examen del frotis en un laboratorio citológico es de unos EUA\$5.00 pero varía entre EUA\$3.00 y EUA\$10.00. El costo real de detección es, de hecho, mucho mayor porque debería comprender el costo de los servicios del ginecólogo o del dispensario a menos que la consulta tenga otra finalidad. Es preciso tener en cuenta también el costo de exámenes ulteriores conducentes a un diagnóstico definitivo para las mujeres que presentan resultados anormales pero que no tienen la enfermedad (resultados falsos positivos).

El examen tuvo aceptación general al ser introducido en 1943. En los últimos años, sin embargo, los profesionales de salud, particularmente los epidemiólogos, han estado en desacuerdo en lo que respecta a la eficacia de la citología como medio de detección. La controversia se ha centrado en tres puntos: el curso natural de la enfermedad, la precisión del examen y la eficacia de la detección para disminuir las tasas de mortalidad por cáncer del cuello uterino.

La manera de informar los resultados de la citología varía pero frecuentemente se da en cinco clases: I--normal, II--atípico, III--sospechoso (displasia), IV--carcinoma in situ y V--carcinoma invasivo. En algunos laboratorios se usan hasta siete clasificaciones y los nombres pueden variar. Las dos primeras clases se consideran normales. La displasia y el carcinoma in situ se consideran "precancerosos" y la última clase es maligna.

*Cambio del texto original para hacer referencia a América Latina.

Cuando se obtienen resultados en las últimas tres clases, el procedimiento diagnóstico seguido de ordinario en el pasado y en zonas donde no hay médicos con experiencia en colposcopia, es una biopsia cónica de diagnóstico (remoción de una parte del cuello uterino). Este procedimiento quirúrgico se realiza en el hospital y representa un riesgo. Hoy, el procedimiento ordinario es una evaluación colposcópica (que consiste esencialmente en examinar el cuello uterino con un aumento de 15 X) y la práctica de biopsias (muestras tisulares) si se detectan anormalidades en el cuello uterino. La colposcopia, una técnica relativamente nueva, requiere determinado grado de entrenamiento.

Se cree que el cáncer del cuello uterino pasa por tres etapas: displasia, carcinoma in situ y carcinoma invasivo y que el proceso lleva hasta 35 años (62). Esta progresión está comprobada por el hecho de que la mayor incidencia de esas clases de cáncer ocurre a edades progresivamente mayores, alcanzando la de carcinoma invasivo su punto culminante entre los 60 y 64 años (68).

Hay también evidencia de lo contrario. Se ha detectado cáncer invasivo en mujeres con exámenes citológicos periódicos y recientes (Sandmire y col., 1976). Eso puede ocurrir porque hay tumores de crecimiento lento que pasan por las tres etapas en un período de 20 a 30 años, mientras que otros se convierten en invasivos en un año. Esos resultados concuerdan con los obtenidos para cáncer del pulmón y de mama (Charlson y Feinstein, 1974; Wells y Feinstein, 1977). Se ha descubierto que puede haber regresión de la displasia aunque quizá no permanentemente (Stern y Neely, 1963); y en los pocos casos en que se ha dejado de tratar el carcinoma in situ no se ha convertido necesariamente en cáncer invasivo (Spriggs, 1971).

La incertidumbre sobre la historia natural de la enfermedad afecta la eficacia del examen. Es difícil evaluar la eficacia si no se tiene certeza de lo que se trata de prevenir.

El aspecto de la precisión de la citología vaginal no fue objeto de mucha atención cuando se difundió el examen. Se ha afirmado que la precisión del mismo es de un 95% (ACS, 1975; Dickinson, 1972). Esa afirmación puede ser engañosa. En cualquier afección de baja prevalencia, por ejemplo el cáncer del cuello uterino, esa estadística puede ocultar una proporción de lesiones no detectadas (tasa de resultados negativos falsos).

Varios estudios han demostrado que los citólogos interpretan los resultados de una manera distinta, en particular en lo que respecta a carcinomas (Seybolt y Johnson, 1971; Lambourne y Lederer, 1973; Kern y Zivolich, 1977). Parte de esa variación ocurre porque no se han definido claramente las distintas clases de cáncer. En razón de esa variabilidad, el número de lesiones no detectadas (falsos negativos) puede variar del

2,4 al 40% (Husain, 1976; Coppelson y Brown, 1974). Esa variabilidad ocurre también entre los patólogos que interpretan los resultados de las biopsias practicadas ulteriormente. La mala interpretación puede conducir a histerectomías innecesarias, puesto que ese es el tratamiento ordinario para el carcinoma invasivo, y para el in situ en mujeres que no desean tener más hijos (Brudnell, 1973). Además, la histerectomía puede representar varios riesgos (véase el caso 11).

Finalmente, los resultados falsos positivos del examen (las mujeres que presentan resultados anormales pero que no tienen la enfermedad) se notifican raras veces en las publicaciones médicas, aunque las mujeres en cuestión pueden ser objeto de nuevos exámenes, biopsias y quizá histerectomías, lo que implica costos personales y sociales concomitantes.

La eficacia de la citología no se estudió cuidadosamente antes de su amplia difusión. En un experimento sobre su eficacia se debería comparar la tasa de cáncer invasivo del cuello uterino y la tasa de defunción en una población tamizada y tratada con la población no tamizada. A finales de los años 50, no obstante, se aprobó por consenso profesional el beneficio de este método de detección. Una vez que un procedimiento se considera eficaz y es de aceptación general, resulta difícil efectuar ensayos clínicos controlados sobre el mismo. Se consideraría poco ético negar los supuestos beneficios a una parte de la población. Sin embargo, se puede argüir que si se duda mucho de la eficacia de una tecnología, sería poco ético dejar de estudiarla.

Por falta de ese estudio controlado, se han empleado otros métodos epidemiológicos para determinar el valor de la detección por medio de la citología en la lucha contra el cáncer. Boyes y Christophersen han realizado dos proyectos de detección a largo plazo en grandes muestras de población en Columbia Británica y Louisville, Kentucky, respectivamente. El proyecto ejecutado en esta última ciudad ha sido apoyado por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI). Los resultados de ambos proyectos, iniciados hace ya más de 20 años, indican que la detección ha causado una disminución de la mortalidad por cáncer del cuello uterino. Christophersen afirma lo siguiente:

"Para comprobar que la disminución de las tasas de mortalidad en la magnitud observada aquí no es atribuible en gran medida a la detección en masa, habría que demostrar que existe una disminución comparativa en una población no examinada y esa prueba no se ha presentado hasta la fecha (68)".

Se notó que la disminución de la mortalidad está estrechamente relacionada con la extensión de la campaña en cada estado de los Estados Unidos, pero ello puede haber sido un artificio como resultado de otras

variables (Cramer, 1974). En un análisis más cauteloso de los exámenes de detección precoz y la mortalidad, utilizando datos obtenidos en el Canadá y en el que se controlaron las variables socioeconómicas, se concluyó que al menos en el grupo de 30 a 64 años la magnitud de la campaña de detección efectuada entre 1960-1962 y 1970-1972 tuvo un notorio efecto en la reducción de la mortalidad (Miller y col., 1976).

Se podría afirmar con seguridad que, en algunos casos, la detección ha tenido al parecer un efecto en la mortalidad. Los proponentes de programas de detección anuales y periódicos citan como argumentos en pro de los mismos, la posibilidad de prevenir el cáncer invasivo, el bajo costo del examen, la relación de las tasas de detección con la baja en la mortalidad, la necesidad de detección frecuente para descubrir tumores de crecimiento rápido y el hecho de que cualquier defunción por cáncer del cuello uterino es prevenible y, por ende, todas las mujeres deberían ser examinadas con frecuencia (Guzik, 1977).

Los oponentes, por su parte, citan como argumentos la baja prevalencia de la enfermedad*, la incertidumbre de su historia natural y la precisión del examen. Pueden admitir que la detección ha reducido las tasas de mortalidad, pero señalan que eso parece haber ocurrido en lugares como Aberdeen, Escocia, donde los intervalos entre los exámenes no son anuales sino quinquenales (MacGregor, 1976).

En Canadá, en la Conferencia de Viceministros de Salud celebrada en 1976 se nombró un grupo de trabajo para evaluar los efectos de la detección. Después de hacer un cuidadoso análisis de las publicaciones científicas y de considerar los costos del programa, se recomendó en junio de 1976 que los exámenes deberían practicarse con los siguientes intervalos:

Una mujer debería someterse por primera vez al frotis a la edad de 18 años si tiene una vida sexual activa. Si el frotis inicial es satisfactorio, debería someterse al segundo un año después.

Después de eso, deberían practicarse frotis a intervalos aproximados de 3 años hasta la edad de 35 años y de ahí en adelante cada 5 años hasta los 60 años.

Las mujeres expuestas continuamente al riesgo del cáncer deberían someterse al frotis cada año (62).

*No aplicable para la mayoría de los países de América Latina donde, con excepción de algunos países como Argentina y Uruguay, es la neoplasia más frecuente, diagnosticándose además en la mayoría de los casos en formas invasivas.

Puesto que la citología es un procedimiento de detección, su eficacia y seguridad no son reguladas por el gobierno federal. El Centro de Control de Enfermedades (CDC) y otros programas federales y estatales regulan la calidad de los laboratorios clínicos que realizan los análisis citológicos y se han asignado fondos federales para la formación de citólogos. La División de Lucha Contra el Cáncer del NCI ha apoyado, en épocas diferentes, programas de investigación y detección por medio de subvenciones. Desde 1974, en respuesta a las especificaciones de las enmiendas a la ley sobre el cáncer efectuadas en 1974, la División de Lucha Contra el Cáncer y Rehabilitación del NCI ha apoyado la práctica de la citología cervical en 38 estados mediante contratos con los departamentos estatales de salud. Estos programas, destinados principalmente a las mujeres que no se han sometido nunca al frotis, están en vía de eliminación. La Administración de Servicios de Salud (HSA) del Departamento de Salud, Educación y Bienestar (HEW) presta apoyo a dispensarios de salud infantil y a programas sanitarios para inmigrantes, en los que se practica el frotis Papanicolau. El HEW apoya también a 4.500 servicios de planificación de la familia necesarios para practicar el frotis a todas las mujeres que acuden a los mismos. La citología cervical no se incluye entre los beneficios del programa Medicare y su cobertura en los programas de seguro de compañías particulares varía.

En resumen, la citología cervical se difundió ampliamente durante 30 años sin haber demostrado su eficacia mediante un ensayo controlado. Desde entonces, no se ha dudado de los beneficios de su uso pero sí de su precisión y de la frecuencia de los exámenes necesarios. Una vez que la práctica del frotis se popularizó, la amplitud de su uso y el consenso profesional de su eficacia constituyeron pruebas en contra de la realización de un ensayo controlado. Puesto que los riesgos para las mujeres cuyos exámenes han arrojado resultados falsos positivos no se han documentado como es debido, quizá valga la pena efectuar un ensayo controlado para examinar esa cuestión. Como indica el caso 1, es importante disponer de algún método para presentar cualquier asunto relativo a la eficacia y la seguridad de las tecnologías a los investigadores y a las autoridades públicas y privadas encargadas de la investigación.

Caso 2: Amniocentesis*

La amniocentesis (del griego "amnion", membrana que rodea al feto dentro del útero, y "kentesis", perforación) se puede realizar en distintos períodos del embarazo por razones diferentes. Sin embargo, aquí se refiere principalmente a la forma empleada para el diagnóstico genético prenatal. En ese sentido, es un método para obtener una muestra

*Este caso se ha adaptado de un trabajo preparado para OTA por Tabitha M. Powledge del Centro Hasting.

del líquido que rodea al feto introduciendo una jeringa hipodérmica en el útero a través de la pared abdominal, de ordinario alrededor de las 16 semanas de gestación.*

Este método se conoce desde hace algún tiempo. En 1956 (1) se notificó su uso por primera vez para descubrir el sexo del feto pero no se popularizó como técnica de diagnóstico sino hasta comienzos de los años 70. Esta demora se atribuye en parte a razones técnicas: era necesario encontrar la forma de examinar los componentes del líquido amniótico que pudieran revelar una enfermedad o un defecto del feto. El desarrollo de la amniocentesis dependió también de un importante cambio político ocurrido en esa época: la reducción de las restricciones legales sobre el aborto que culminó en la decisión tomada por la Corte Suprema en 1973 (Roe contra Wade, 410 U.S. 113) mediante la cual cualquier aborto antes de las 24 semanas de gestación es un asunto que debe decidir la mujer gestante con su médico, sin interferencia del estado. Eso se debe a que la meta de la amniocentesis consiste en suministrar información sobre el estado del feto, que llevará en parte a la prevención de muchas clases de defectos congénitos impidiendo el nacimiento de los fetos afectados, por medio del aborto.

Otra razón para el desarrollo cauteloso de la amniocentesis en su etapa inicial fue la preocupación por su inocuidad puesto que implicaba invasión directa del útero y se desconocía el riesgo para la madre y el feto. El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano (NICHD) coordinó un estudio en el que se combinaron datos de más de 1.000 casos de amniocentesis practicada en nueve centros médicos principales en los que se empleaba la técnica en forma experimental; los resultados de ese estudio se anunciaron en el otoño de 1975 y se publicaron un año después (2).

Esos resultados, confirmados después con otros estudios realizados alrededor del mundo, indicaron que la amniocentesis era inocua y precisa. La diferencia entre la tasa de aborto espontáneo en mujeres que se habían sometido a la amniocentesis y el grupo testigo no tuvo significancia estadística, y las complicaciones maternas--hemorragia vaginal, por ejemplo--fueron menores. El examen ulterior de los niños nacidos después de la amniocentesis, realizado en el momento del nacimiento y al cumplir un año, no arrojó ninguna diferencia entre esos y

*En América Latina donde el aborto es ilegal en la gran mayoría de los países, la amniocentesis se realiza más frecuentemente en las semanas finales del embarazo en situaciones de alto riesgo, como la evaluación de incompatibilidad sanguínea, sufrimiento fetal, madurez pulmonar y otras situaciones clínicas.

otro niños controles; habrá que esperar, por supuesto, el resultado de exámenes ulteriores a largo plazo. En la actualidad, no obstante, la técnica (que debe ser practicada por personas idóneas) es al parecer bastante inocua para la madre y el bebé--lo que es muy importante porque en cerca del 96% de los casos de amniocentesis, realizados antes de la semana 24 de gestación no revelan ninguna anormalidad y, por ende, se deja que el embarazo llegue a término. El estudio reveló también que el índice de error de diagnóstico era muy inferior al 1%. Al igual que la inocuidad, la validez es ~~una~~ consideración sumamente importante en la amniocentesis puesto que un diagnóstico equivocado conducirá de ordinario al nacimiento de un niño afectado no deseado o al aborto de un feto sano y deseado.

Es posible efectuar una gran variedad de exámenes del líquido amniótico y probablemente habrá muchos más en el futuro. Las células fetales obtenidas del líquido se pueden cultivar en el laboratorio y emplear en la preparación de cariotipos; ese procedimiento lleva varias semanas. Es posible examinar también las células para estudiar varias anormalidades bioquímicas muy raras. Otros componentes del líquido amniótico, como las hormonas, pueden suministrar también información sobre el estado del feto. Un aspecto de la amniocentesis actualmente en desarrollo es la evaluación de =fetoproteína en el líquido amniótico, que permite diagnosticar varias clases de defectos congénitos, particularmente de los tubos neurales, anencefalia y espina bífida.

Las mujeres escogidas para la amniocentesis provienen de grupos en los que se considera que el riesgo de tener un hijo con un defecto congénito es superior al promedio. A veces puede hacerse esa determinación (y de ordinario se hace en el caso de anormalidades bioquímicas raras o de afecciones relacionadas con el sexo) porque la madre ya ha dado a luz un niño defectuoso. Sin embargo, el mayor número de amniocentesis se practica a mujeres mayores de 35 años (o en algunos lugares, mayores de 37 ó 40) que, desde el punto de vista estadístico, corren un mayor riesgo que las mujeres más jóvenes de tener un hijo con alguna anormalidad cromosómica, en particular el síndrome de Down o mongolismo, que es la causa más importante de retardo mental grave. La evaluación de la =fetoproteína del líquido amniótico adquiere cada vez mayor importancia como parte de la amniocentesis, particularmente en razón de los programas piloto realizados, como el del Condado de Nassau en el Estado de Nueva York, donde se emplea la evaluación para confirmar los diagnósticos menos precisos de defectos de los tubos neurales obtenidos mediante determinación del nivel de =fetoproteína en la sangre de la mujer gestante (3).

El procedimiento es al parecer inocuo (excepto, naturalmente, para el feto afectado) pero ¿es eficaz? La precisión en el diagnóstico per se satisface solo uno de los posibles requisitos de eficacia.

Aunque en casi todos los casos los resultados del examen serán negativos y evitarán que los padres pasen muchos meses de ansiedad, un pequeño estudio preliminar indica que ha habido una elevada tasa de depresión tanto de las madres como de los padres cuando ha sido preciso practicar un aborto después de un diagnóstico positivo (6). Los padres bajo estudio, sin embargo, declararon que a pesar de los efectos psicológicos repetirían el procedimiento en lugar de tener un bebé defectuoso. La situación será probablemente peor para los padres que se oponen al aborto o que tienen una actitud ambivalente al respecto.

Otro problema consiste en determinar cuál es la "población definida" en la que se juzgará la eficacia de la amniocentesis. ¿Solo la madre? ¿El feto? ¿Toda la familia, cuyos recursos se pueden salvar al prevenir el nacimiento de un niño afectado? ¿La sociedad cuyos recursos están también en peligro cuando se debe prestar atención a personas retardadas o con enfermedades crónicas? Este último punto es importante porque, aunque la amniocentesis se justifique de ordinario como un servicio necesario para las personas, otro argumento a su favor ha sido su utilidad para aliviar algunas cargas de la sociedad. Con una propuesta originada en la Facultad de Salud Pública de la Universidad de Columbia, mediante la cual se establecería un programa gradual de 4 etapas que cubriría con el tiempo a todas las mujeres gestantes, se trató de demostrar que aún un programa de esa envergadura representaría un enorme ahorro de dinero en comparación con el costo de institucionalización de las personas afectadas por mongolismo (8). Por otra parte, ese mismo dinero se podría utilizar más eficazmente para mejorar la nutrición prenatal o la atención durante el parto con lo que se reducirían los casos de retardo mental leve que son mucho más comunes entre la población y que, en último análisis, pueden constituir una mayor carga para la sociedad que el mongolismo.

Otras consideraciones que se relacionan con la pregunta de lo que constituye utilidad (en sentido amplio) o demuestran que la "eficacia" (en sentido estricto) puede ser solo una medida parcial de la utilidad de las tecnologías médicas son:

- . El costo de la amniocentesis no es un asunto trivial. Oscila en la actualidad entre EUA\$300 y EUA\$500, según la cantidad de trabajo de laboratorio necesario. Ese costo es sufragado en un número de casos cada vez mayor por terceros, ya sean compañías de seguros o el Estado.
- . El uso difundido de la amniocentesis exigirá un programa amplio y costoso de capacitación de personal; la mayoría de los laboratorios en los que se efectúa ese examen trabajan a plena capacidad. Sería necesario también vigilar los laboratorios. El gobierno federal es, al parecer, el foco lógico de capacitación y vigilancia pero ello significa que la sociedad debe sufragar el costo, y no el individuo.

- . La amniocentesis de manera casi infalible revela el sexo de un feto. Aunque en el pasado no se ha empleado con frecuencia para ese fin (excepto en diagnóstico de enfermedades relacionadas con el sexo), es posible que aumente su uso en la determinación del sexo de los niños a medida que se amplían las instalaciones y que los médicos particulares se capacitan en la técnica. Esto a su vez puede exigir ciertas decisiones en materia de política gubernamental, al menos en lo que respecta a posibles subsidios para la amniocentesis.

En resumen, la amniocentesis es inocua y eficaz. Al evaluar su utilidad para la sociedad, conviene tener en cuenta los complejos factores éticos y jurídicos del uso de esta tecnología. La amniocentesis es una tecnología muy particular porque su eficacia depende en parte de la amplia disponibilidad del aborto. El futuro de la amniocentesis, por ende, está vinculado al debate sobre el aborto en los Estados Unidos. Este caso demuestra el problema de considerar la eficacia y la seguridad como los únicos factores determinantes del uso apropiado.

Caso 3: Vacuna contra la varicela

Una vacuna eficaz confiere, sin efectos nocivos para el receptor, un grado de protección semejante a la inmunidad conferida por un ataque de varicela que deje incapacitado al paciente. Una vacuna es una preparación de material bacteriano o vírico inactivado o debilitado. Ese material puede estimular el sistema inmunológico del cuerpo a producir defensas o anticuerpos para atacar los agentes patógenos de la enfermedad correspondiente en caso de que invadan el organismo.

Las vacunas han evitado muchos sufrimientos y salvado muchas vidas al prevenir enfermedades que, de otro modo, habría que tratar. Los programas de inmunización han reducido los costos financieros y los costos en términos de vidas. Las vacunas tales como la antivariólica, la antisarampionosa y la antitetánica han prevenido una gran cantidad de enfermedades infecciosas.

La varicela es una enfermedad infecciosa causada por el virus Varicela-Zoster. Es una enfermedad infantil común y generalmente leve. En los Estados Unidos se registraron 154.248 casos de varicela en 1975, lo que representó un aumento de casi 13.000 casos en comparación con el año anterior (388). En 1974, se notificaron solo 106 defunciones por varicela.

A comienzos de 1977, algunos investigadores japoneses notificaron la preparación de una vacuna de virus vivo atenuado (debilitado) contra la varicela. Veintiseis niños expuestos a la varicela recibieron la vacuna posteriormente. Ninguno de ellos contrajo varicela clínica. Un grupo testigo de 19 niños expuestos se dejó sin vacunar y todos los niños sufrieron de varicela típica. Los exámenes de sangre demostraron que la vacuna contra la varicela confirmó inmunidad. Partiendo de esa prueba preliminar, se puede considerar que la vacuna preparada en el Japón confiere inmunidad contra el virus de la varicela y previene el desarrollo de la enfermedad en personas inoculadas (12,13).

Una vacuna contra la varicela, que al parecer es una posibilidad definitiva, podría prevenir miles de casos y más de 100 defunciones al año. La mayoría de estas, sin embargo, ocurren probablemente en individuos muy susceptibles como los afectados por leucemia. El peligro de la varicela en esa clase de personas se podría reducir con un programa bien organizado de inmunización pasiva con gamma globulina, que contiene anticuerpos contra la varicela producidos por otros individuos infectados (48)*.

Los riesgos de la vacuna contra la varicela son desconocidos. Algunos niños normales podrían tener reacciones adversas. Puesto que los individuos muy susceptibles podrían tener reacciones variables a la vacuna, sería de esperar que cause morbilidad y mortalidad, hasta cierto punto, en ese grupo (48).

El riesgo más preocupante, sin embargo, es el posible efecto de la vacuna en las tasas de herpes zoster o zona, otra enfermedad causada por el virus VZ. El zona es de ordinario una enfermedad de los adultos. Ocurre en personas que se han recuperado de varicela, y varios años después de la recuperación. Se desconoce el porcentaje de individuos que contraen infecciones latentes,** aunque se ha notificado que la tasa de zona en poblaciones muy expuestas, como las tratadas con quimioterapia para cáncer, puede llegar hasta un 50% (6). No se sabe por qué el virus latente causa la enfermedad años más tarde, ni se entiende bien la relación existente entre la varicela y el zona (134).

La vacuna podría postergar la infección de la niñez, cuando ataca en forma leve, a la edad adulta, cuando puede ser bastante grave. Eso podría ocurrir si la inmunidad conferida por la inmunización de lactantes y niños pequeños disminuyera en la edad adulta. Aunque se podría prevenir ese problema con una nueva inmunización, quizá sería difícil convencer a los adultos de que necesitan una vacuna contra la varicela. Además, el virus atenuado podría convertirse en latente y causar infección años después. Puesto que el período latente del zona puede oscilar entre 10 y 30 años, habría que estudiar los resultados de la vacunación por muchos decenios para poder determinar los beneficios para la salud (48,388).

Además, se ha demostrado que los virus relacionados con el VZ causan cáncer en animales y algunos tipos de cáncer en el hombre. Eso indica que se corre un cierto riesgo de producir cáncer con esa vacuna (48).

* La inmunización pasiva se refiere a la inyección administrada al paciente de anticuerpos derivados de otra fuente humana o animal. La inmunización activa se refiere a la producción de anticuerpos por el paciente como resultado de la aplicación de una vacuna. La inmunización pasiva con gamma globulina, por ende, no es un sustituto completo de la vacunación.

** El estado de infección vírica continua sin enfermedad clínica se llama "latencia".

Al ponderar los posibles beneficios y los riesgos, Brunell ha afirmado que "la mortalidad y la morbilidad por varicela en niños normales no justificaría ningún programa de gran envergadura para erradicarla" (48). El Instituto Nacional de Alergia y Enfermedades Infecciosas (NIAID) concuerda en lo que respecta al uso de la vacuna de virus vivo en niños normales. Quizá merezca considerarse ensayos clínicos cuidadosamente controlados en niños con cáncer o leucemia bajo condiciones de aislamiento. Una vacuna de virus muerto o inactivado, como una vacuna subunitaria libre de ácido nucleico, ofrece también posibilidades contra la varicela y otros virus herpéticos (388).

El NIAID ha demostrado que el arabinósido de adenina es un medicamento que reduce la mortalidad por encefalitis herpética, lo que indica que se podría preparar algún medicamento eficaz contra el virus VZ. Se ha demostrado que el interferón, una sustancia natural antivírica, limita la gravedad de las infecciones causadas por VZ que se manifiestan como zona.

En el caso de la vacuna de virus vivo contra la varicela es posible predecir la eficacia pero los riesgos a largo plazo en niños normales no se pueden predecir sin estudios que llevarían decenios. Los beneficios son relativamente pocos y el riesgo potencial es mucho. Esa preocupación por el riesgo potencial ha llevado al NIAID a la decisión de no ensayar la vacuna en niños normales. Una vacuna de virus vivo contra la varicela para uso general es, al parecer, una tecnología viable pero no se preparará en los Estados Unidos a menos que sea posible minimizar el riesgo mediante otras investigaciones.

Caso 4: Mamografía

La mamografía es un examen radiológico especial del seno con un equipo destinado a ese fin. Se usa como método de detección precoz en mujeres aparentemente sanas y como medio de diagnóstico en situaciones clínicas para detectar cáncer y ayudar al diagnóstico de este. La controversia y los estudios recientes sobre la mamografía se relacionan con el uso de ésta como procedimiento de tamizaje y no con el de diagnóstico clínico. Este caso revisa el uso de este método como prueba de tamizaje.

El cáncer de mama es el tipo de cáncer más común en la mujer en los Estados Unidos, Canadá y algunos países latinoamericanos como Argentina y Uruguay donde representa aproximadamente la cuarta parte de los tipos de cáncer que afectan a la mujer. Se diagnostica en Estados Unidos cerca de 90.000 mujeres anualmente y cada año mueren 34.000 mujeres por esa causa (8,76) y es la principal causa de defunción en mujeres de 40 a 44 años. Sus tasas de mortalidad e incidencia aumentan con la edad, y en todos los países de América Latina se viene presentando

un aumento de la incidencia. Aunque no es el cáncer más frecuente de la mujer en América Latina en la mayoría de estos países ocupa el segundo lugar en mortalidad después del cáncer del cuello uterino.

En estudios efectuados antes de que existieran los tratamientos actuales para el cáncer de mama, se calculó que la supervivencia media desde el comienzo de los síntomas era de unos 39 meses. Solo el 18% de las mujeres afectadas sobrevivían 5 años sin ninguna clase de terapéutica (304). Hoy en día, la tasa general de supervivencia de 5 años se acerca al 60%. (Los dos porcentajes no se pueden comparar directamente porque en la actualidad el cáncer de mama se diagnostica más precozmente y en el estudio precitado la supervivencia se midió desde el comienzo de los síntomas.)

El empeño por mejorar las tasas de supervivencia se ha centrado en el diagnóstico precoz y el tratamiento. Si se puede detectar el cáncer y extirpar quirúrgicamente antes de que se reproduzca en otros órganos, la tasa de supervivencia es buena: 5 años en más del 80%.** Esto ha llevado a recomendar el examen periódico del seno por un médico, el examen mensual por la mujer y la mamografía periódica.***

La mamografía se usó por primera vez en pacientes en 1913; su uso clínico comenzó a incrementarse en los años 30 y mejoró mucho en los 50 gracias a los esfuerzos de Egan, y desde los años 60 se ha venido empleando mucho. A comienzos de los años 60, en el Hospital M. D. Anderson de Houston se realizó, con el apoyo de los Institutos Nacionales de Salud (NIH), un ensayo clínico de la técnica de mamografía de Egan para diagnóstico del cáncer de mama. Los resultados radiológicos se correlacionaron con los diagnósticos patológicos del cáncer de mama en 1.580 pacientes con senos normales. Se encontró que la técnica era razonablemente precisa, con una tasa de resultados falsos positivos del 7% y falsos negativos del 6%. Esos resultados sirvieron de estímulo al uso de la mamografía en la detección del cáncer de mama (70).

A mediados de los años 60, Shapiro, Strax y Venet realizaron un ensayo clínico controlado para determinar si el tamizaje anual por 4 años consistente en examen clínico y mamografía modificaban la mortalidad por cáncer de mama (313). Se dividieron más de 60.000 mujeres entre un grupo de estudio y uno testigo (313). En el estudio (conocido como Estudio HIP que corresponde a la sigla inglesa de Health Insurance Plan of Greater New York) se encontró que "las pruebas de tamizaje practicadas en forma periódica llevan por lo menos a una reducción a corto plazo en la

* Cambio del texto original para referirse a América Latina.

** Información suministrada por el Instituto Nacional de Cáncer.

*** En la América Latina se utiliza la mamografía más como herramienta diagnóstica que como prueba de tamizaje. Es crítica en esta área la baja calidad de las placas radiológicas y la gran cantidad de erradicación de la mama.

mortalidad por cáncer de mama. En el período de observación de 7 años para el que se dispone de datos, se registraron 70 defunciones por cáncer de mama en el grupo de estudio en comparación con 108 en el grupo testigo" (312). En un estudio ulterior de un período de 9 años concluido recientemente, Shapiro encontró 90 defunciones por cáncer de mama en el grupo de estudio y 128 en el grupo testigo (310).

Los resultados del estudio de Shapiro, que tienen validez después de 9 años de seguimiento, llevaron al Instituto Nacional del Cáncer (NCI) y a la Sociedad Americana de Cáncer (ACS) a apoyar y fomentar un proyecto de demostración de diagnóstico de cáncer de mama (BCDDP), a partir de 1973. En este programa participaron unas 270.000 mujeres de 35 a 74 años, de 29 centros de examen a un costo total de EUA\$9,5 millones del presupuesto para el ejercicio fiscal 1977 (386).

Este programa consistía en instrucción sobre el autoexamen del seno, una historia clínica y un examen físico iniciales, un mamograma (para las mujeres de cierta edad) y un termograma. Todos estos se repiten anualmente por 5 años, después de los cuales hay un período de observación de 5 años. Se calcula que el costo de un examen individual completo es de EUA\$35 anuales. Para 1976, se habían detectado cerca de 1.800 casos de cáncer de mama a un costo aproximado de EUA\$11.000 por caso.

Recientemente, sin embargo, se ha dudado de la inocuidad de la mamografía. La dosis de radiación recibida de la mamografía puede ser hasta de 6,5 rads por examen. Bailar afirmó que el riesgo que tienen las mujeres asintomáticas de desarrollar cáncer por exposición a altas dosis de radiación podría ser igual o mayor que el beneficio de detectar precozmente un cáncer que no se pudo encontrar en el examen físico (16).

Ese riesgo potencial llevó al NCI y a la ACS a nombrar tres* comités de especialistas en 1976 para evaluar los riesgos y beneficios del examen periódico, particularmente de la mamografía y del examen físico. Breslow dirigió el grupo que volvió a analizar los datos del estudio HIP y confirmó la falta de beneficios para mujeres menores de 50 años y la gran eficacia para las mayores de 50 años (383). Aunque el comité de Breslow notó también que la dosis de radiación recibida de la mamografía había disminuido en razón de mejoras tecnológicas efectuadas desde que se inició el estudio HIP, el comité no pudo pasar por alto los resultados de este último por ser el único estudio controlado en el que se examinó el parámetro importante de la reducción general en el número de defunciones por cáncer de mama como resultado del examen periódico.

*El tercer grupo estudió la patología del cáncer de mama y se excluirá de estas consideraciones.

Otro grupo dirigido por Upton analizó las pruebas relativas a los peligros para la salud de las mujeres examinadas. Se concentró en la posibilidad de que la radiación del seno cause cáncer local. El comité llegó a una conclusión afirmativa. Arguyó que aún las dosis más pequeñas de radiación al seno representan un peligro. El comité postuló un aumento del riesgo del 1% con una dosis de un rad aplicada al seno. Con esa dosis, la práctica de la mamografía a toda la población femenina agregaría seis casos inevitables de cáncer de mama anualmente por cada rad aplicado a un millón de mujeres, después de un período de latencia de 10 años (383). Sin embargo, Upton notó también que el nuevo equipo, por ejemplo, el empleado en el proyecto BCDDP, puede emitir dosis de radiación inferiores a un rad, quizá de unos 100 mrad (0,1 rad).

En conjunto, los tres grupos formularon una serie de recomendaciones (383):

1. Hacer todo lo posible por mantener la dosis de radiación en menos de una rad en cada examen de detección.
2. Descontinuar la mamografía en los exámenes ordinarios practicados a mujeres menores de 50 años.
3. Instar al NCI a apoyar un ensayo clínico de mamografía para obtener pruebas más conclusivas sobre su utilidad.

En una carta dirigida a los directores y coordinadores de los proyectos de demostración para detección de cáncer de mama, fechada el 23 de agosto de 1976, el NCI y la ACS citaron los resultados de un informe preliminar de los grupos de Breslow y Upton y concluyeron que: "no podemos recomendar el uso ordinario de la mamografía en el examen de mujeres asintomáticas de 35 a 50 años en el proyecto BCDDP. Sin embargo, cuando el riesgo previsto para una mujer en particular es pequeño, no recomendamos que se deje de practicar la mamografía a una mujer de 35 a 50 años si ella y su médico concuerdan en que eso es lo más conveniente en su caso" (117). Esa recomendación se subrayó particularmente en mayo de 1977 al indicar a las autoridades de los proyectos BCDDP que debían usar la mamografía en mujeres con historia personal o familiar de cáncer de mama.

En vista de la controversia que ha causado la mamografía, en septiembre de 1977 se celebró en los Institutos Nacionales de Salud una conferencia de tres días sobre la detección del cáncer de mama. Dieciséis prominentes investigadores, epidemiólogos, médicos y personas particulares analizaron información técnica, asuntos éticos y otros temas pertinentes (sobre el desarrollo del proyecto BCDDP) y escucharon el testimonio de distintos grupos. Estudiaron también el informe de un grupo especial nombrado por el NCI para analizar los datos del proyecto (384). El grupo concluyó que "la única prueba científica válida que demuestra los beneficios de la detección del cáncer de mama se deriva del

estudio HIP". En razón de ello y del riesgo de radiación, el grupo recomendó la continuación de la práctica de la mamografía a mujeres mayores de 50 años y señaló limitaciones para mujeres más jóvenes. Para las mujeres de 40 a 49 años que participan en el proyecto BCDDP, el grupo la recomendó cuando las mujeres tienen una historia personal de cáncer de mama o tienen madres o hermanas que han sufrido de este. Esta recomendación es consistente con las pautas del NCI que entraron en vigencia en septiembre de 1976. Para las mujeres menores de 40 años, la mamografía se recomendó solo cuando tuvieran una historia personal de cáncer de mama (385). Esa recomendación se ha incorporado en las normas formuladas recientemente para el proyecto BCDDP.

La Oficina de Salud Radiológica de la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) tiene la responsabilidad de regular el equipo de rayos X empleado en la mamografía. La mayoría de los observadores concuerdan en que la dosis de radiación derivada del uso de la mamografía en la comunidad en general es muy alta. La FDA y el NCI, por acuerdo mutuo, tratan de disminuir el grado de exposición generado en programas de mamografía realizados en la comunidad y administrados por el Estado.

Los programas de pagos por parte de terceros, con inclusión de Medicare y Medicaid, cubren la mamografía para fines de diagnóstico. El examen de tamizaje no siempre está incluido.

En resumen, la mamografía es un instrumento de detección precoz del cáncer de mama que se ha empleado mucho como resultado de los estudios realizados en los años 60. En los últimos años se ha dudado de su seguridad y ha pasado a ser una tecnología controvertida. Muchas personas creen que las mejoras tecnológicas hacen de la mamografía una práctica eficaz e inocua para todas las mujeres, pero no existe información científica obtenida mediante estudios controlados para apoyar esa opinión. Muchas personas, inclusive el grupo nombrado por el NCI, creen que ha sido eficaz en la detección de cáncer de mama en mujeres mayores de 50 años y que debería usarse de ordinario en ese grupo. Puesto que la información existente no permite responder apropiadamente a la pregunta del beneficio neto para la salud, los Institutos Nacionales de Salud acopiaron toda la información disponible y realizaron el ejercicio descrito anteriormente. No se resolvió la controversia por completo y, en consecuencia, será preciso emprender otros estudios en particular sobre el beneficio que representa para las mujeres de 40 a 49 años cuando se emplea equipo moderno. La mamografía es un ejemplo de una tecnología médica que se difundió ampliamente antes de que los interrogantes sobre su seguridad comenzaran a contrarrestar las conclusiones sobre su eficacia, lo que condujo a una controversia científica para la que quizá algún día se encuentre un término medio dentro de la sociedad.

Caso 5: Antibióticos orales profilácticos en cirugía electiva del cólon

El uso profiláctico de antibióticos, o sea la administración de estos medicamentos antes de una intervención quirúrgica con el fin de prevenir una infección postoperatoria, es una práctica común en la cirugía del abdomen. Cada año en los Estados Unidos de América cerca de 217.000 personas se someten a cirugía intestinal para afecciones como cáncer del cólon, pólipos y colitis ulcerativa crónica (374).

Una complicación común en la cirugía intestinal es la contaminación de la incisión con bacterias que habitan normalmente en el intestino. Esa contaminación puede llevar a la formación de abscesos, sepsis, morbilidad grave y aún la muerte. El uso de antibióticos para prevenir infecciones postoperatorias se inició poco después de su introducción a finales de los años 40. Los antibióticos específicos destruyen ciertos tipos de bacterias; en consecuencia, el conocimiento de los tipos de bacterias intestinales y de los que pueden infectar las heridas permite identificar antibióticos que podrían ser eficaces para prevenir las infecciones. Estos antibióticos se pueden administrar por varias vías: por vía intravenosa, antes, durante, o después de una intervención quirúrgica, por vía oral unos días antes de la intervención, localmente después de la cirugía o empleando simultáneamente varias de estas formas.

A comienzos de los años 60, la Comisión de Luz Ultravioleta encontró que los pacientes que recibían antibióticos profilácticos tenían una mayor incidencia de infecciones de heridas que los que no recibían (251). Desde entonces se han efectuado numerosos estudios sobre la eficacia y la inocuidad de esa tecnología, pero Stone (326) encontró, sin embargo, que "por cada estudio controlado con significancia estadística hay aproximadamente 50 "testimonios" mal fundados y analizados retrospectivamente" (326).

Los estudios clínicos encierran graves problemas. Everett, por ejemplo, no notó ningún cambio en la incidencia de infección de heridas al usar solo neomicina (114). Sin embargo, en razón de la clase de bacterias que inhibe la neomicina, era de esperar que ese antibiótico tuviera solo eficacia parcial. En estudios dirigidos por Rosenberg (291) y Sellwood (307) con antibióticos de eficacia parcial se encontró que la tasa de infección disminuyó significativamente, pero la tasa en los testigos fue tan alta que es preciso tener cuidado en la interpretación de esos resultados. Barker empleó una combinación de varios antibióticos en lo que actualmente se considera una dosis ineficaz (22). En el estudio de Nichol no se encontraron infecciones de heridas en pacientes que recibieron antibióticos por vía oral, pero ese grupo era pequeño y el experimento no fue un estudio doble ciego (258).

El más riguroso fue un estudio experimental, aleatorio y doble ciego realizado por Washington (409). Un solo cirujano practicó la intervención en ese estudio. Se encontró que una combinación racional de

antibióticos orales reduce la tasa de infecciones postoperatorias de heridas. Además, el grupo tratado no presentó ninguna complicación postoperatoria grave por la administración de antibióticos.

El uso profiláctico de antibióticos en ciertas combinaciones y bajo condiciones controladas se ha encontrado eficaz e inocuo según lo demostrado por un estudio. Los aspectos de la eficacia y la inocuidad, sin embargo, raras veces "se resuelven definitivamente". Aún no se ha demostrado ampliamente que el uso sistemático de antibióticos prevenga las complicaciones de la cirugía electiva del c6lon (397). Es preciso replicar el estudio de Washington y probar distintos antibióticos y métodos de administración.

La FDA aprueba los antibióticos para uso profiláctico y de tratamiento. Por ende, cualquier antibiótico aprobado se puede usar como profiláctico. A manera de guía para las decisiones futuras, la Administración de los Veteranos (VA) ha iniciado un estudio para comparar los antibióticos orales con los parenterales. El uso de antibióticos está cubierto en todos los programas federales de atención médica, inclusive Medicare y Medicaid, y los proveedores reciben un reembolso por el uso de antibióticos profilácticos en cirugía intestinal. Las políticas de reembolso no han cambiado en muchos años a pesar de las dudas sobre el uso descrito.

El empleo de antibióticos profilácticos en cirugía de c6lon ejemplifica una tecnología cuyo uso se ha basado en conjeturas más que en pruebas. Sin embargo, después de que en un estudio se puso en tela de juicio la utilidad de los antibióticos profilácticos, se realizaron varios ensayos clínicos, en algunos casos con apoyo federal. La mayoría quedaron inconclusos por causa de problemas metodológicos. Un estudio permite concluir provisionalmente que los antibióticos profilácticos son útiles en la cirugía del c6lon. No obstante, las muchas variables en juego disminuyen el efecto de un solo estudio y limitan una evaluación completa.

Caso 6: Radiografía del cráneo

La radiografía del cráneo es un método corriente de diagnóstico usado ampliamente para varias afecciones. En 1970 en Los Estados Unidos de América se tomaron cerca de 17 millones de radiografías del cráneo en el curso de unos 4,2 millones de exámenes correspondientes (362) (en cada examen del cráneo se hacen necesarias varias radiografías del mismo). En 1977 se efectuaron cerca de 5,7 millones de exámenes del cráneo.* El principal tratamiento correctivo para lesiones intracraneanas es la cirugía; cada año se practican alrededor de 70.000 operaciones

*Información suministrada por la Oficina de Salud Radiológica, HEW.

intracraneanas.* La validez y confiabilidad de las radiografías del cráneo han sido objeto de intensos estudios pero, según Weinstein, Alfide y Duchesneau, el uso de las mismas produce "Información casi sin ninguna importancia para el diagnóstico o para modificar el curso de la terapéutica" (414).

La radiografía del cráneo se usa ampliamente (junto con el examen físico, la historia clínica, etc.) como medio de detección, en particular en casos de trauma de la cabeza, para determinar si existe alguna lesión. Se calcula que entre 20 y 30% de los exámenes practicados anualmente se destinan a evaluar traumatismos de la cabeza (28). Bell y Loop estudiaron el uso de radiografías del cráneo para detección de trauma en dos hospitales en 1969 y 1970. Informaron que en 1.500 exámenes del cráneo se encontraron 93 fracturas, es decir una de cada 16 series radiológicas del cráneo. Encontraron que la evaluación del paciente practicada por el médico era relativamente precisa, en particular cuando las lesiones eran graves. Además, solo en 28 de los 93 pacientes que sufrieron fracturas craneanas (30%) se modificó la terapéutica al demostrarse que existía fractura; en esos casos, la fractura craneana condujo a la administración de antibióticos profilácticos o a una intervención quirúrgica. Bell y Loop afirmaron que "las fracturas insospechadas pueden estar relacionadas con menor trauma y menor grado de invalidez, y quizá raras veces hay que demostrar que existen". Encontraron también que 20% de los exámenes se practicaban por "lesiones triviales" y 34% a manera de protección contra posibles demandas por tratamiento erróneo (28). En Cali, Colombia, por otra parte se encontró por Chamarro y Alt en 1977 que en 2.003 estudios de cráneo solo el 8.6% tenían fracturas, índice que se considera bajo y que se explica por la rutina establecida para solicitar sin racionalidad estos exámenes.**

Otros resultados indican un uso excesivo de radiografías del cráneo. Lusted y colaboradores encontraron que cerca del 16% de las radiografías del cráneo se ordenaron aun cuando el médico tenía seguridad del diagnóstico (220). Jergens, Morgan y McElroy estudiaron los casos atendidos en una sala de urgencias y encontraron la misma situación notificada por Bell y Loop. Menos del 1% de las radiografías del cráneo eran positivas y 19% se ordenaron por razones médico-legales. Notaron también que muchos exámenes se practicaron por solicitud o exigencia del paciente.

Las radiografías del cráneo tienen poco efecto directo en la terapéutica porque es la lesión cerebral, y no la fractura, la variable esencial en el tratamiento--y la lesión cerebral no aparece en las

* Información suministrada por el Centro Nacional de Estadísticas de la Salud, HEW.

** Adición al texto original tomado de Actas Med Valle Vol. 8, No. 1, 1977, para hacer referencia a América Latina.

radiografías. Roberts y Shopfner afirman que "los médicos pueden explicar a los pacientes y los abogados que el trauma de la cabeza causa lesiones en todas las estructuras craneanas, inclusive el cerebro, los vasos sanguíneos, los huesos y el cuero cabelludo, pero que la fractura ósea casi nunca determina la necesidad de tratar y hospitalizar al paciente" (288).

El beneficio al parecer limitado de la radiografía del cráneo debe ponderarse con respecto al riesgo de exposición de una gran parte de la población a la radiación. Una radiografía del cráneo causa una exposición de cerca de 330 miliroentgenios; con un promedio de 4 exposiciones por cada examen o serie radiológicos del cráneo, la exposición media para una persona es de unos 1,3 roentgenios (362). Aunque no se atribuye un riesgo específico a esa cantidad de radiación (2), los riesgos de esta se deben minimizar siempre que sea posible.

Hay que considerar también el costo de las radiografías. En 1970, cuando una serie radiológica del cráneo costaba unos EUA\$30, el costo agregado era de EUA\$120 millones aproximadamente (28). Para 1977 el costo había aumentado solo a EUA\$39 pero el costo agregado ascendía a EUA\$221 millones.* Weistein, Alfide y Duchesneau comentan: "No deseamos implicar que todos los roentgenogramas del cráneo están contraindicados. Sin embargo, se podrían ahorrar millones de dólares anualmente si se practicaran solo cuando están indicados" (414). Bell y Loop prepararon una lista de indicaciones de radiografías del cráneo en casos de trauma y encontraron que el 29% de las personas que se sometían a esa radiografía no cumplían con los criterios (28).

El gobierno federal no patrocina ningún ensayo clínico sobre radiografía del cráneo. Sin embargo, la Oficina de Salud Radiológica de la FDA ha apoyado el establecimiento de criterios para uso apropiado de esa clase de radiografías. Phillips (274) preparó esos criterios basado en el trabajo de Bell y Loop (28), en 1973. A partir de 1975, los criterios estrictos se aplicaron en la sala de urgencias del Hospital de la Universidad de Washington a todos los casos de trauma de la cabeza. A pesar de que solo el 55% de los médicos observaron esos criterios, el número de exámenes del cráneo en casos de trauma disminuyó en un 39% en comparación con el año anterior.

El resultado fue tan alentador que la Oficina de Salud Radiológica ha apoyado la ampliación del uso de los criterios para incluir 5.000 pacientes en el Estado de Washington, por medio del programa de la Organización de Análisis de Normas Profesionales (PSRO) del mismo. Si el programa tiene éxito se podría llevar a todos los programas de la PSRO. La oficina nacional de esa organización sigue el experimento con gran interés.

*Información suministrada por la Oficina de Salud Radiológica, HEW.

El equipo empleado para radiografías del cráneo está regulado por la Oficina de Salud Radiológica para minimizar la exposición de la población a la radiación ionizante. Los programas federales cubren el costo de la atención médica y el reembolso por radiografías del cráneo ordenadas por un médico. En los programas de la PSRO, de ordinario, no se revisan las radiografías.

En resumen, la radiografía del cráneo es una tecnología que presenta riesgos reconocibles y tiene un costo muy elevado. Su efecto depende del grado de eficacia como instrumento de diagnóstico en que se evalúe. Por ejemplo, ¿es eficaz en términos de un diagnóstico preciso? Su efecto en lo que respecta al diagnóstico y al resultado obtenido por el paciente es al parecer limitado; por ende, es de poca eficacia según esos criterios. Este caso, por consiguiente, señala la importancia de especificar el grado de eficacia para el diagnóstico en que se evalúa la utilidad de una tecnología. Con estudios cuidadosos de las indicaciones para el uso se podría mejorar la aplicación de la tecnología. En la actualidad, la radiografía del cráneo parece usarse excesivamente. Si ese es el caso, el establecimiento de políticas enérgicas para disminuir su uso, en particular en casos de trauma, podría ahorrar gastos y evitar la exposición innecesaria a la radiación.

Caso 7: Monitoreo fetal electrónico

El monitoreo fetal es la observación continua y el registro de variables biológicas consideradas como indicadores confiables del estado de un feto. En la práctica, el monitoreo fetal se efectúa durante el parto y comprende auscultación con estetoscopio de los latidos del corazón del feto practicada por una enfermera. Ultimamente se han introducido dispositivos innovadores para vigilancia fetal, que comienzan a usarse ampliamente. Cuando el monitoreo es "indirecto" (267) o "no invasivo" (336), se detectan los latidos del corazón y las contracciones del útero mediante sensores colocados en el abdomen de la madre. Cuando es "directo" o "invasivo", se coloca un electrodo de los empleados en electrocardiografía en la cabeza del feto a través de la vagina (336). En este último tipo de monitoreo se introduce a menudo una pequeña aguja en el cuero cabelludo del feto para tomar una muestra de sangre (336). Además, se introduce de ordinario una sonda en el útero para obtener información sobre la frecuencia, la duración y la intensidad de las contracciones (63).

La razón del monitoreo fetal en general y del electrónico en particular, radica en el hecho de que el estado del feto se puede deteriorar rápidamente durante el parto (56). El llamado "sufrimiento fetal" puede ocasionar retardo mental y aún la muerte. Cerca de 7.500 bebés mueren anualmente durante el parto en los Estados Unidos (63). Otros 44.000 nacen anualmente con retardo mental (281). Si se descubre el sufrimiento fetal por cambios en los latidos del corazón o en el

equilibrio del ácido básico de la sangre del feto, una operación cesárea podría salvar la vida de este y prevenir lesiones cerebrales.* Los resultados de estudios nacionales de mortalidad en países latinoamericanos muestran que el 25% de las causas de muerte en los niños menores de 1 año obedecen a causas perinatales de las cuales la mayoría son evitables.

Los obstetras y neonatólogos creen que el monitoreo fetal electrónico (MFE) es muy superior al realizado con un estetoscopio (56,169,182,281,327). Algunos proponen que se emplee en todos los partos. Para algunos especialistas la vigilancia con estetoscopio es completamente inútil (63). En un informe de la Organización Panamericana de la Salud se indica que "la determinación del estado del feto mediante auscultación cardíaca y palpación del útero es un método impreciso, discontinuo y fatigante que además lleva mucho tiempo. En la mayoría de los casos no permite detectar precozmente el sufrimiento fetal (56).

El concepto de eficacia del MFE que tienen los obstetras se basa principalmente en la tasa decreciente de mortalidad de recién nacidos en instituciones donde se ha introducido esa práctica (27,110,168,173). Quilligan y Paul notificaron una disminución en la tasa de defunción neonatal en su institución después de introducir el MFE, lo que constituye un caso típico (281). Sin embargo, en esa misma época, ocurrieron otros cambios en la práctica obstétrica (209,269) y algunos muy importantes en lo que respecta al estado general de salud de las mujeres gestantes. Las mujeres gestantes están mejor nutridas, y la difusión de la práctica de la anticoncepción y el aborto ha cambiado la edad y las condiciones en que muchas mujeres dan a luz, con lo que se han obtenido mejores resultados (145,262,338). Wennberg analizó también este aspecto al examinar varios hospitales de Vermont (420). Encontró una disminución del 30% en las tasas de mortalidad neonatal entre 1969 y 1974 en hospitales universitarios donde se practicaba el MFE y una situación similar en la tasa de defunción en otros hospitales de Vermont en los que no hubo ningún cambio en las prácticas obstétricas.

En algunos informes de instituciones se han analizado los resultados según el peso al nacer. Varios investigadores han encontrado que los recién nacidos de peso insuficiente representan más de la mitad de la mortalidad neonatal (168,269). Al analizar los resultados según el peso al nacer, gran parte del cambio en la mortalidad perinatal se concentra en ese grupo. Beard (1975) notó una acentuada disminución en defunciones neonatales en bebés prematuros sujetos a vigilancia electrónica. Wennberg examinó también el factor del peso al nacer en Vermont y encontró que las tasas de defunción perinatal de recién nacidos que pesan menos de 2.500 gramos han disminuido mucho en el último decenio, mientras que las de recién nacidos de tamaño normal se han mantenido invariables. Se deduce de ello que la obstetricia moderna ha sido valiosa para el lactante de peso bajo al nacer pero no para el de peso normal.

*Modificación del texto original para hacer referencia a América Latina.

El asunto de la eficacia del MFE se podría estudiar mediante ensayos clínicos controlados que arrojarían resultados sobre el examen ulterior a largo plazo de niños sometidos a vigilancia fetal y de otros que no lo fueron. En los tres ensayos clínicos realizados hasta ahora se han analizado los resultados a corto plazo, todos en mujeres muy expuestas a riesgos. En dos ensayos realizados en Denver no se notó ningún beneficio del MFE al compararlo con la vigilancia efectuada por la enfermera (159,160). La eficacia de la vigilancia se determinó según los resultados obtenidos con los lactantes en varios aspectos, inclusive defunciones neonatales y morbilidad neonatal en pabellones infantiles. De hecho, los resultados fueron idénticos en los dos grupos; se observó, no obstante, que el MFE obstaculizaba el proceso del nacimiento y le quitaba el carácter personal a la atención. Las luces intermitentes de los monitores adyacentes a la cama y el sonido de los latidos del corazón del feto molestaban a las madres. Haverkamp notó también que "para auscultar apropiadamente los latidos del corazón del feto la enfermera tenía que estar en estrecho contacto físico con la paciente. No sucedió lo mismo con el grupo vigilado electrónicamente. La atención que recibe la mujer gestante en lo que se relaciona a comodidad, apoyo emocional y contacto físico, puede tener un notorio efecto en el feto". Sin embargo, los bebés de bajo peso se excluyeron del ensayo. En un ensayo similar hecho en Australia en el que se incluyeron bebés de bajo peso se encontraron grandes beneficios (283). Hubo problemas metodológicos en los tres ensayos, particularmente, porque no se siguió un plan de investigación que minimizara los posibles sesgos del investigador en cuanto a la evaluación de los resultados. La información obtenida de los tres ensayos indica que los beneficios son muy limitados.

Sin embargo, Neutra y colaboradores emplearon los datos obtenidos de varios años de experiencia en un hospital grande para crear un modelo estadístico de vigilancia y notaron un beneficio modesto. En el modelo, la vigilancia del 27% de los partos con factores de riesgo demostrables prevendría un 80% de las posibles defunciones neonatales. Por tanto, aunque en los ensayos clínicos no se han podido demostrar los beneficios, la experiencia clínica indica que hay un cierto beneficio para los niños de peso bajo al nacer. Se ha afirmado también que el monitoreo previene las lesiones cerebrales del feto (281) pero eso está por demostrar (145).

El monitoreo electrónico presenta varios riesgos. Pueden producirse abscesos y laceraciones del cuero cabelludo del feto y perforaciones del útero (63,238,267). La sonda puede causar infección uterina (135,208). Además, las prácticas relacionadas con el uso de monitores fetales pueden inducir el sufrimiento fetal que paradójicamente tratan de detectar.* Antes de introducir un monitor hay que romper el saco amniótico, lo que puede causar contracciones anormalmente fuertes

*Información suministrada por la Administración de Alimentos y Medicamentos

que aumentan el sufrimiento fetal. El uso eficaz de un monitor externo, por otra parte, exige que la mujer permanezca quieta, lo que puede prolongar el parto (algunos estudios muestran que los cambios frecuentes de posición y una posición vertical aceleran el parto). Además, si una mujer reposa boca arriba para evitar el desplazamiento del monitor externo, el peso del feto en el útero puede obstruir la circulación en la aorta y la vena cava y causar depresión del feto y de la presión arterial de la madre o ambas cosas (lo que se conoce con el nombre de "síndrome de la vena cava").

Sin embargo, el riesgo más importante tanto para la madre como para el niño es la operación cesárea y sus consecuencias. En los Estados Unidos, la tasa de esa intervención ha aumentado del 5,5% en 1965 al 12,5% en 1976. Sin duda, ese aumento está relacionado con la vigilancia electrónica. Muchas instituciones notifican tasas más elevadas de cesárea después de la introducción del MFE (69,130,131,269,314, 327,420). En el primer ensayo clínico controlado realizado en Denver (160), la tasa de cesáreas fue de 6.6% en el grupo vigilado por enfermeras y de 16,5% en el vigilado electrónicamente. El aumento está relacionado al parecer con un mayor número de diagnósticos de sufrimiento fetal posteriores a la vigilancia, aunque otros cambios en la práctica obstétrica contribuyen también al aumento, hasta cierto punto (11,185,344).

El uso de la vigilancia se ha venido difundiendo rápidamente. A finales de 1972, se empleaban cerca de 1.000 sistemas de vigilancia fetal en los Estados Unidos (267). Es probable que todos los servicios obstétricos adquieran pronto equipo de vigilancia y que más de la mitad de los 3 millones anuales de partos se pueda vigilar por medios electrónicos.

Las ventas de estos equipos alcanzaron EUA\$25 millones en 1976 y pueden llegar hasta EUA\$40 millones (en dólares de hoy) en 1986 (219). El costo adicional por parto con vigilancia electrónica puede oscilar entre EUA\$35 y EUA\$50 (281) o entre EUA\$35 y EUA\$75 (157). Por tanto, si se empleara vigilancia electrónica en cada parto, el costo para la sociedad podría ser de EUA\$200 millones o más.

El parto por cesárea aumenta el costo de EUA\$700 a EUA\$3.000 (157). Por ende, si la mitad del aumento en cesáreas se atribuye a estrés normal del feto interpretado como sufrimiento fetal, el gasto nacional de salud por cesáreas relacionadas con el uso del monitoreo fetal electrónico aumenta en EUA\$175 millones. De ese cálculo se excluye el costo de la defunción y de la morbilidad de la madre y del niño ocasionada por el monitoreo y la cesárea.

Los aspectos jurídicos complican el uso del MFE. Sus riesgos aumentan por una parte la posibilidad de demandas por ejercicio profesional incompetente y por otra parte, al ser apoyado enérgicamente el monitoreo electrónico por los médicos, quienes no lo utilicen pueden estar sujetos a las demandas precitadas.

El Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano, perteneciente a los Institutos Nacionales de Salud, financia un estudio sobre la vigilancia fetal electrónica. La Oficina de Salud Materno-infantil de la Administración de Servicios de Salud (HSA) apoya un estudio realizado por Eaverkamp y colaboradores en el que se compara la vigilancia por una enfermera con el monitoreo electrónico solo y acompañado de toma de muestras del cuero cabelludo del feto.

Los monitores electrónicos son regulados por la Administración de Alimentos y Medicamentos bajo las enmiendas sobre dispositivos médicos hechas en 1976. Varios gobiernos locales y estatales han tomado medidas para exigir que todos los hospitales con servicios de atención de maternidad ofrezcan vigilancia fetal electrónica y bioquímica y personal competente para efectuarla. El Departamento de Salud de Nueva York ha hecho esa clase de recomendación (29).

La vigilancia electrónica está cubierta de ordinario por programas de reembolso por parte de terceros, inclusive Medicaid. También se incluye en otros programas federales. Por ejemplo, la Oficina de Salud Materno-infantil de la HSA concede subvenciones a los estados para apoyar los dispensarios de salud materno-infantil que disponen de servicios de atención intensiva en los que se ofrece vigilancia fetal electrónica a las mujeres y niños muy expuestos a riesgos.

En resumen, aunque muchas personas creen que la vigilancia fetal electrónica es útil, no se ha determinado aún su eficacia ni sus beneficios. Dos estudios controlados indican que la vigilancia efectuada por enfermeras, puede ser igualmente eficaz y suministrar otros beneficios; otro estudio subraya ciertos beneficios relativos del MFE. Además, el monitoreo fetal electrónico puede estar relacionado con riesgos y costos substanciales. Es una tecnología que quizá se difundió prematuramente, y constituye un ejemplo de una tecnología que exige pautas de uso apropiado. Las pautas podrían indicar en qué clase de pacientes y de partos habría más beneficios que riesgos.

Caso 8: Cirugía para la enfermedad coronaria

La enfermedad coronaria es causada por el estrechamiento obstructivo de las arterias que irrigan el músculo cardíaco. La obstrucción es el resultado de arteriosclerosis. Las manifestaciones más comunes de la arteriopatía coronaria son infarto del miocardio (ataque cardíaco o coronario), angina de pecho (fuertes dolores en el pecho) y muerte repentina.

La enfermedad coronaria es la principal causa de defunción en América del Norte y ocupa también los primeros lugares en la mayoría de los países americanos.* Más del 30% de todas las defunciones registradas en los países del Cono Sur, la mayor parte del Caribe y en América del Norte corresponden a las enfermedades cardiovasculares. Cerca de 4.120.000 estadounidenses declararon tener historia de ataques cardíacos, de angina de pecho o de ambas afecciones. En 1968, la afección diagnosticada con mayor frecuencia al dar de alta a distintos pacientes en los hospitales de los Estados Unidos fue la cardiopatía esclerótica (210).

Por más de medio siglo, los cirujanos han creído que es posible tratar quirúrgicamente la arteriopatía coronaria de manera eficaz. Antes de existir la operación moderna conocida como puente coronario, se habían ideado y apoyado con gran entusiasmo cinco operaciones distintas (279). Aunque al final se abandonaron todas por considerarse que no tenían ningún valor, en un principio se afirmó que eran eficaces y los informes de las publicaciones médicas indicaban que existían pruebas "objetivas" del beneficio de cada una. Esas operaciones eran aceptadas y difundidas por muchos miembros de la profesión médica con base en pruebas empíricas. Otros médicos preferían administrar un tratamiento cuidadoso y dar instrucciones acertadas sobre el estilo de vida que el paciente debía seguir, dejando la cirugía como una segunda alternativa.

Por ejemplo, en los años 50 una intervención quirúrgica llamada ligadura de la arteria mamaria interna fue ampliamente apoyada por un reducido número de cirujanos para mejorar el flujo de la sangre al corazón. En retrospectión, ese procedimiento tenía una precaria base científica. La arteria mamaria se ligaba quirúrgicamente, y puesto que esta arteria está localizada cerca del corazón, los cirujanos esperaban que el procedimiento forzaría la sangre a correr por otras arterias cercanas, inclusive las coronarias.

En 1958 y 1959, Cobb y Diamond (51) realizaron dos ensayos clínicos controlados aleatorios, respectivamente. Se asignaron pacientes al azar a grupos testigos y experimentales y se practicó una operación placebo** en la que se expuso quirúrgicamente pero no se ligó la arteria mamaria interna. En ambos grupos de pacientes se notificó alivio del dolor en el pecho y mayor tolerancia del ejercicio. Como resultado de esos ensayos, la operación se abandonó casi por completo. El hecho de que los dos grupos se hayan beneficiado indica que el placebo tiene un notorio efecto en el tratamiento de la angina de pecho.

* Cambio del texto original para referirse a América Latina.

** La operación placebo quizá no sería posible hoy en día por razones éticas.

La experiencia adquirida en operaciones quirúrgicas de arteriopatía coronaria indica que: (1) ni el entusiasmo inicial por la operación ni la confianza en esta, con base en los conceptos médicos actuales, garantizaron ni permitieron predecir los resultados; (2) las pruebas empíricas (anecdóticas) llevaron a los médicos a falsas conclusiones sobre el éxito de las operaciones; (3) con excepción de la operación de la ligadura de la arteria mamaria interna no se efectuó ninguna evaluación (científica) realmente objetiva de la eficacia de la práctica; (4) las operaciones se difundieron sin comprobar previamente su eficacia ni evaluar su seguridad, y (5) los médicos notificaron un gran alivio de los síntomas (angina) en todas las operaciones, lo que demostró que a menudo se necesita un estudio doble ciego para evaluar la respuesta sintomática a una intervención tecnológica.

La cirugía de puentes coronarios se introdujo a comienzos de los años 70. En este procedimiento, se coloca un injerto en la arteria coronaria para desviar la corriente sanguínea de la parte obstruida de la arteria. Este procedimiento se ha convertido en el principal instrumento quirúrgico para el tratamiento de la arteriopatía coronaria (51). En 1973 se practicaron cerca de 25.000 operaciones y en 1977 por lo menos 70.000. Sin embargo, aún no se han demostrado claramente los beneficios de la cirugía de puente coronario. Las afirmaciones de que la operación previene la muerte permanece sin probar (73). Sin embargo, se dice que un proponente afirmó que los Estados Unidos deberían prepararse para practicar 80.000 arteriografías coronarias por día para detectar la arteriopatía coronaria. La arteriografía es un examen radiológico especial de las arterias coronarias empleado para obtener información útil a fin de poder decidir si se debe practicar la intervención quirúrgica. Un programa de diagnóstico tan amplio costaría más de EUA\$10.000 millones (162).

La cirugía de puente coronario al parecer da un gran alivio sintomático de la angina de pecho. Se informa que el 70% de los pacientes evaluados entre 1 y 60 meses después de la intervención se alivian inmediatamente de la angina (210) pero el alivio disminuye con el tiempo. Sin embargo, el efecto "placebo" que se mencionó anteriormente es algo que debe tenerse presente porque 1) los resultados iniciales son similares a los de operaciones previas; 2) el tratamiento no quirúrgico produce también buenos resultados, y 3) los métodos de evaluación del alivio sintomático son empíricos.

Se han efectuado varios ensayos clínicos importantes sobre los puentes coronarios. Entre 1970 y 1974, la Administración de los Veteranos realizó un ensayo cooperativo exploratorio y aleatorio en el que se comparó la eficacia de la terapéutica médica con la quirúrgica en pacientes con angina de pecho estable (398). De los 1.015 pacientes del estudio, se encontró que 113 tenían pronunciado estrechamiento de la arteria coronaria principal izquierda. En el seguimiento de este grupo

se notó que los tratados con cirugía tenían una mejor tasa de supervivencia. En el grupo principal de estudio, sin embargo, no se notó ninguna diferencia en la tasa de supervivencia de pacientes que recibieron tratamiento médico y de los que recibieron tratamiento quirúrgico. Al parecer, la cirugía tiene un efecto limitado en la mortalidad excepto en un pequeño grupo de pacientes.

El Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y Sangre (NHLBI) patrocina dos ensayos de puentes coronarios. En uno se compara la terapéutica médica con la quirúrgica en pacientes con angina de pecho inestable. Hasta la fecha, la tasa de mortalidad es baja y comparable en ambos grupos pero el grupo tratado quirúrgicamente ha tenido una tasa de incidencia de infarto del miocardio mucho mayor que la del grupo que recibió tratamiento médico. El segundo ensayo se asemejará al estudio realizado por la Administración de los Veteranos. Aún no se dispone de esos resultados. En otros tres ensayos aleatorios controlados efectuados en los Estados Unidos no se ha notado ninguna diferencia entre los grupos que recibieron tratamiento quirúrgico y los que no lo recibieron (197, 235, 306).

Muchos defensores, convencidos de la eficacia de la intervención quirúrgica, se han negado a participar en ensayos clínicos. Esas mismas personas afirman que los resultados de los ensayos clínicos pueden carecer de validez porque los cirujanos más expertos han dejado de participar en los ensayos (20C).*

Los riesgos de la cirugía coronaria son similares a los de cualquier intervención quirúrgica grave. Se ha notificado que la tasa de mortalidad de pacientes hospitalizados para esa intervención oscila entre 0,3 y 8%, siendo la cifra ordinaria de 1 a 4%. Sin embargo, de ordinario solo se publican los buenos resultados, y la tasa de mortalidad operatoria obtenida de un gran número de hospitales que suministraron datos comparables fue del 4% en 1976.** El infarto del miocardio es otra de las complicaciones que ocurren durante la intervención en un 7% de los pacientes (210).

El costo total de un puente coronario es de EUA\$15.000 en promedio, de manera que en 1977 el costo agregado ascendió a más de EUA\$1.000 millones. La mayor parte de esa suma fue sufragada por

* En América Latina la cirugía cardiovascular se ha convertido en una práctica cada día más corriente lo que conlleva la destinación de grandes sumas de dinero para estos programas. Dado los distintos factores que influyen en la gravedad de la enfermedad coronaria como tipo de vaso lesionado, número de vasos comprometidos, altura de las lesiones, compromiso miocardiaco, etc., es fundamental determinar la verdadera eficacia de los puentes coronarios con sus indicaciones precisas para garantizar que los pacientes y la sociedad realmente se estén beneficiando.

** Fuente: Comisión de Actividades Profesionales y Hospitalarias, Ann Arbor, Michigan.

terceros. Los programas de Medicare y Medicaid reembolsan el costo de la cirugía cuando un médico la considera necesaria. Las Organizaciones de Mantenimiento de la Salud (HMO) emplean la operación en proporción equivalente a menos de la mitad de la tasa nacional per cápita, y en Europa Occidental la tasa equivale a cerca del 7% de la tasa registrada en los Estados Unidos.

El puente coronario se basa en una razón científica y puede ser de gran beneficio para algunos pacientes. Se practica de ordinario en casos de angina de pecho y al parecer alivia mucho los síntomas pero hasta ahora no se ha podido determinar hasta qué punto es el alivio causado por la cirugía. Un número limitado de estudios indica que el puente coronario mejora significativamente la esperanza de vida en un pequeño número de pacientes, con un tipo determinado de arteriopatía. En estudios controlados no se ha demostrado ninguna mejora en la esperanza de vida de los pacientes estudiados.

Caso 9: Amigdalectomía

La amigdalectomía es la extracción quirúrgica de las amígdalas palatinas, órganos de tejido linfoide localizados en la garganta. La amigdalectomía ocupa el tercer lugar entre los procedimientos quirúrgicos más comunes practicados en los hospitales de los Estados Unidos. En 1973 se practicaron cerca de 884.000 amigdalectomías y en 1976 cerca de 680.000. La extracción de las amígdalas es la intervención practicada con mayor frecuencia en los hospitales de América Latina y Estados Unidos de América* en pacientes menores de 15 años. Las tasas intra e interpaíses de América varían grandemente como las observadas en Colombia en 1982 fluctuaron en un rango de 0,2 a 60 por cada 100.000 habitantes. En este último país el 50% de todas las amigdalectomías fueron hechas en menores de 15 años.

La amigdalectomía se ha practicado desde los albores de la historia, y los intentos por extirpar las amígdalas se remontan al año 600 antes de Cristo (265). Antes del descubrimiento de los antibióticos, era quizá la única arma de la medicina contra las complicaciones graves de las infecciones de la garganta (amigdalitis). Después de 1900, el perfeccionamiento de la técnica quirúrgica fomentó su amplia aplicación. Su popularidad alcanzó su punto culminante en los años 30 y desde entonces se viene utilizando cada vez menos.

A pesar de su larga historia, la eficacia de esta práctica no se ha evaluado bien. El diseño inadecuado de los estudios publicados impide llegar a conclusiones válidas sobre sus beneficios relativos (37). Paradise ha resumido los problemas del diseño experimental (264):

*Cambio del texto original para referirse a América Latina.

1. La selección de pacientes para intervenciones quirúrgicas no se ha efectuado de manera aleatoria.
2. La gravedad de la amigdalitis ha variado entre los grupos intervenidos y los grupos testigos y dentro de los mismos.
3. Las indicaciones sobre la cirugía no han sido estrictas y, en consecuencia, muchos niños con casos leves de amigdalitis o completamente sanos fueron sometidos a la operación.
4. Por razones éticas, los niños que a criterio de los investigadores necesitaban la cirugía se excluyeron de los estudios y se sometieron a la intervención.
5. La evaluación postoperatoria se ha basado solo en la información obtenida de los pacientes y no en un examen directo de los niños.

A la falta de estudios experimentales se debe, en parte, la gran variación observada en la actitud de los pediatras y los cirujanos respecto a la amigdalectomía (264,328). Algunos creen que es un procedimiento inútil y se niegan a practicarlo o a recomendarlo. Otros, impresionados con los casos en que ha sido de gran ayuda para los niños, siguen recomendándola. Paradise y colaboradores han afirmado que "haciendo caso omiso de las diferencias entre las autoridades, una historia de infección recurrente de la garganta es la indicación más común para los padres y los médicos de que debe practicarse la amigdalectomía y constituye un criterio importante en las normas actuales de calidad de la atención en lo que respecta a esa práctica" (266). La amigdalectomía está recomendada cuando las amígdalas han crecido tanto que obstruyen la respiración o la deglución. Aun siguiendo estas indicaciones, muchos médicos opinan que todavía se practican muchas operaciones innecesarias (264,328).

Se calcula que anualmente ocurren de 30 a 40 defunciones por amigdalectomías (434). En otros cálculos se citan hasta 300 defunciones anuales.* La hemorragia postoperatoria, ya sea inmediatamente después o al cabo de algún tiempo, puede contribuir a la morbilidad atribuible a la amigdalectomía. Aunque es difícil documentar los riesgos psicológicos, no se puede negar que existen. Algunos autores afirman que años después de practicarla (265) pueden ocurrir problemas graves como la enfermedad de Hodgkin, pero no se ha podido demostrar de manera convincente que existan efectos nocivos a largo plazo.

*Comunicación personal, Dr. J. Paradise.

Sus tasas varían mucho. Por ejemplo, en un estudio se encontró que podían oscilar entre 20 por 1.000 y 5,6 por 1,000 según la zona del país (348). La amigdalectomía está cubierta en la mayoría de los planes de seguro, inclusive Medicaid. Un estudio realizado en 22 estados en el que se incluyeron más de 6 millones de personas elegibles para participar en el programa Medicaid, arrojó tasas muy distintas de amigdalectomía por zonas dentro del país, oscilando de 1.709 por cada 100.000 habitantes en Nevada y de 1,324 por cada 100.000 habitantes en Maine, a 179 por cada 100.000 habitantes en Arkansas (348). Su costo total en los Estados Unidos se calcula en unos EUA\$500 millones anuales (434).

El Instituto Nacional de Salud financió un ensayo clínico controlado de amigdalectomía y adenoidectomía en el Hospital Infantil de Pittsburgh en 1973. Los investigadores de Pittsburgh hicieron todo lo posible por definir cuidadosamente el grupo que se sometería a cirugía y por garantizar que el mismo, de hecho, había tenido episodios repetidos de amigdalectomía. Un informe preliminar sobre el estudio muestra la importancia de esa determinación puesto que la mayoría de los pacientes con historia de infecciones recurrentes que no se documentaron bien demostraron tener relativamente pocos episodios cuando se siguieron cuidadosamente (266). En la actualidad se realiza un seguimiento cuidadoso del grupo experimental y del testigo que participaron en el ensayo clínico aleatorio. En marzo de 1978, el Instituto Nacional de Salud suministró fondos para financiar el estudio por tres años más.

En 1974, el Instituto Nacional de Salud patrocinó un taller sobre amigdalectomía y adenoidectomía. Los participantes en el mismo concluyeron que era preciso realizar un ensayo clínico controlado, colaborativo y a nivel nacional, con base en el estudio realizado en Pittsburgh. El Instituto Nacional de Salud financió más recientemente a un grupo para evaluar la factibilidad de realizar dicho ensayo en varios centros. Los resultados del trabajo de ese grupo se presentaron en la reunión del grupo consultivo ad hoc en amigdalectomía y adenoidectomía celebrada en julio de 1978. Este grupo no llegó a un acuerdo unánime sobre la recomendación del grupo evaluador de proceder a efectuar un ensayo multicéntrico.

En resumen, la amigdalectomía es un procedimiento quirúrgico que ha ocupado un lugar en la práctica médica por mucho tiempo; sin embargo, su eficacia y las indicaciones de su uso no están claramente establecidas. No hay datos confiables ni válidos al respecto y la comunidad médica no ha llegado a un consenso sobre su valor. La información disponible parece indicar que de ordinario se practican muchas cirugías injustificadas, especialmente en ciertas zonas del Hemisferio americano. El principal estudio controlado actualmente en marcha en Pittsburgh puede suministrar mejor información sobre la eficacia de la amigdalectomía y sus indicaciones. No obstante, la obtención de mejor información es solo el primer paso. Posteriormente, es preciso contar con la cooperación de la comunidad médica para brindar atención médica de conformidad con la nueva información.

Caso 10: Apendicectomía*

La apendicectomía es la extirpación quirúrgica del apéndice, extensión tubular del intestino localizada de ordinario en la parte inferior del intestino ciego. Esta intervención se practica por lo común como tratamiento de la apendicitis. Si no se trata, algunos apéndices inflamados se perforan permitiendo el paso de bacterias a la cavidad abdominal. Esta perforación puede causar peritonitis, una infección generalizada de la cavidad abdominal que puede ser una grave amenaza para la vida.

En 1973 se practicaron cerca de 350.000 apendicectomías en los Estados Unidos (374) y se notificaron 1.060 defunciones por apendicitis (436). Aunque los médicos y el público creen en la eficacia de la apendicectomía (35,52), no se han efectuado ensayos clínicos controlados. En un estudio efectuado en China, de 955 casos de apendicitis tratados sin cirugía se notificaron dos defunciones (417,1). En un ensayo clínico sobre el tratamiento no quirúrgico hecho en el mundo occidental hubo 471 casos y una defunción (75). Aunque no se puede generalizar con base en estos ensayos en razón de su reducido tamaño y de otros factores, las tasas notificadas de defunciones por apendicitis son menores que la registrada en los Estados Unidos en 1973 (436). El número de defunciones atribuible a apendicectomía es aún desconocida. Si se calcula que el riesgo de defunción oscila entre 0,01 y 0,1%, las defunciones por apendicectomía en los Estados Unidos se situarían entre 35 y 350 al año.

El examen de la tendencia en el tiempo de la tasa de mortalidad por apendicitis pone en tela de juicio la eficacia de la apendicectomía. Esta práctica se adoptó ampliamente a partir de 1900. Se practicaba a una tasa de 400 por cada 100.000 personas en 1920, de unas 600 en 1930 y de 800 en 1938 (80). La tasa notificada de defunciones por apendicitis aumentó de unas 10 por cada 100.000 personas en 1900 a 13 en 1920 y a 15 a comienzos de los años 30 (80,211,430). En Australia (120) y el Reino Unido (44) se ha observado también una creciente tasa de mortalidad en los primeros decenios de la práctica de la apendicectomía.

En los años 30 y 40 se comenzó a usar otras clases de terapéutica para apendicitis, principalmente líquidos intravenosos, alivio de la distensión abdominal mediante sonda nasogástrica y antibióticos. Varios autores han atribuido la baja subsiguiente en las tasas de mortalidad a esas innovaciones (120,337). La mortalidad comenzó a disminuir de una elevada tasa de 15 por cada 100.000 personas a mediados de los años 30 a 10 defunciones por cada 100.000 en 1940 (75), dos por cada 100.000 en 1950 (389) y una por cada 100.000 en 1960 (389). La tasa de apendicectomía disminuyó también de cerca de 700 por 100.000 en 1940 (80) a 200 por cada 100.000 en 1965 (374).

* Este caso se ha adaptado de material preparado para OTA por el Dr. Richard Watkins, miembro del grupo consultor del estudio.

Los efectos benéficos de los antibióticos y de otras tecnologías pueden haber ocultado cualquier efecto de la cirugía en la mortalidad en los años 40 y 50. Suponiendo que la apendicectomía previene generalmente la muerte, las tasas de defunción y las de apendicectomía deberían estar inversamente relacionadas (255). Ambas tasas, sin embargo, han seguido disminuyendo; la de mortalidad a 0,9 defunciones por cada 100.000 en 1965 (390) y a 0,5 por cada 100.000 en 1973 (374) y la de apendicectomía a 160 intervenciones por cada 100.000 habitantes en 1973 (374,436).

Las tasas de apendicectomía de las poblaciones regionales de los Estados Unidos durante el período 1965-1973 variaron de 100 a 620 por cada 100.000 personas (100,214,421,422) y las de un país latinoamericano en 1982 de 57 a 654 por cada 100.000 habitantes.* Las tasas entre los empleados federales que usan distintos sistemas de atención de salud presentan un contraste notorio. En 1968, los empleados federales que recibieron atención médica por medio de 14 planes de práctica colectiva prepagada se sometieron a la apendicectomía a una tasa de 110 por cada 100.000 mientras que los suscritos al plan Blue Shield se sometieron a la intervención a una tasa de 210 por cada 100.000 (272).

La Cooperativa de Salud Colectiva de Puget Sound, un grupo de práctica prepagada colectiva con la misma composición de edad y sexo que la población de los Estados Unidos, tuvo entre 1970 y 1976 una tasa de apendicectomía de 105 por cada 100.000 y una tasa de mortalidad por apendicitis de 0,24 defunciones por cada 100.000. Esas tasas se pueden comparar con una tasa de apendicectomía de 160 por cada 100.000 y de 0,5 defunciones por apendicitis por cada 100.000 en todos los Estados Unidos en 1973 (374,436). Los médicos afiliados a la cooperativa suelen observar al paciente cuando el diagnóstico de apendicitis es dudoso (411). La posible inflamación leve del apéndice disminuye durante la observación, y se evita la cirugía. Hace poco un grupo de cirujanos de la Universidad de Johns Hopkins notó que la observación en casos dudosos redujo la tasa total de apendicectomía casi en un tercio sin que aumentara la perforación (423). Es posible que en el futuro se empleen criterios más estrictos en la práctica de la apendicectomía.

El costo de la intervención en los Estados Unidos se calcula en más de EUA\$350 millones anualmente (28). Gran parte de ese costo es sufragado por terceros, tanto del sector público como privado. La apendicectomía es una de las intervenciones cubiertas normalmente en todos los programas de seguro médico, inclusive Medicare y Medicaid.

Por consiguiente la apendicectomía es una tecnología costosa que implica los riesgos de cualquier intervención quirúrgica. Aún no se han determinado los beneficios ni los riesgos relativos del tratamiento de la

*Adición al texto original para hacer referencia a América Latina.

apendicitis con cirugía o con otros medios. Por ejemplo, hay pruebas fehacientes que indican que la apendicitis se puede tratar satisfactoriamente con un número menor de apendicectomías, sin aumentar las pérdidas de vidas. Por ende, sería necesario realizar un ensayo clínico controlado del tratamiento no quirúrgico o de la demora en el tratamiento quirúrgico en ciertas clases de pacientes que sufren de apendicitis.

Caso 11: Histerectomía

La histerectomía es la extirpación quirúrgica del útero. Puede ser practicada por un cirujano ginecológico o un cirujano general y, desde el punto de vista jurídico, por cualquier médico. El Centro Nacional de Estadísticas de la Salud calcula que en 1976 se practicaron 622,2 histerectomías por cada 100.000 mujeres en los Estados Unidos. Siendo esa la tasa anual, se deduce que esta operación se practica a una tasa más elevada que cualquiera otra. Si continuara practicándose a esa tasa en el futuro, más de la mitad de la población femenina de los Estados Unidos se habrá sometido a extirpación del útero al llegar a la edad de 65 años (49). Además, la tasa aumentó en un 25% de 1965 a 1976 (348). A finales de los años 60, la tasa de histerectomía en los Estados Unidos equivalía a más del doble de la de Inglaterra y Gales (50).

Estos hechos se usan como argumento de que muchos pacientes se someten a histerectomías innecesarias. Sin embargo, no se ha definido claramente cuándo el procedimiento es necesario, ni se dispone de indicaciones precisas para las histerectomías practicadas.

La histerectomía se practica para tratar varios trastornos, inclusive tumores premalignos y cáncer localizado de distintas clases (véase el caso 1), prolapso del útero y catástrofes obstétricas como la hemorragia y el aborto séptico. En los últimos años, las indicaciones de la operación parecen haberse ampliado para un mayor número de afecciones de las tradicionalmente aceptadas. Los problemas funcionales y la regulación de la concepción se han convertido, al parecer, en indicaciones comunes. Coles afirma que las diferencias en las tasas nacionales y el aumento en la tasa de histerectomía en los Estados Unidos son un resultado de la "profilaxis", es decir, de la prevención de cáncer o del embarazo. Esta actitud se "basa en el razonamiento de que si una mujer tiene 30 ó 40 años y tiene un órgano susceptible a la enfermedad y de poco uso, es mejor extirparlo" (77).

La histerectomía tiene sus riesgos. Cole y Berlín estiman la tasa de mortalidad en 0,06% o sea 600 defunciones por cada millón de mujeres operadas (78). Existe también el problema de la morbilidad operatoria, aunque es difícil de cuantificar. Cerca del 30% de las mujeres sufren de fiebre postoperatoria y el 15% necesita transfusiones, lo que implica un cierto riesgo de contraer hepatitis. Otras posibles complicaciones de

salud son menos obvias. La histerectomía afecta, al parecer, la función ovárica, aun cuando los ovarios se dejen intactos. Se afirma que si la histerectomía afecta el nivel de estrógenos, podría haber una mayor tasa de arteriopatía coronaria (78). Aun un aumento del 1% en la tasa de defunción por arteriopatía coronaria restaría cualquier beneficio hecho en la prevención del cáncer (77). La reacción psicológica a la histerectomía puede ser otro problema grave. En varios estudios se ha encontrado que algunas mujeres sufren alteraciones siquiátricas, inclusive depresión grave, después de la histerectomía. A pesar de los problemas metodológicos, estos estudios parecen indicar que existen muchos casos de dichas alteraciones. Notman opina que puede ser difícil para una mujer adaptarse a la pérdida de la potencialidad reproductiva y señala la necesidad de realizar estudios bien controlados de las consecuencias emocionales de la histerectomía (259).

Cole ha analizado los beneficios que se podrían derivar de la práctica de la histerectomía a un millón de mujeres de 35 años. Tomando una tasa baja de 600 defunciones por la operación, ese millón de mujeres tendría en general una esperanza de vida ligeramente mayor como resultado de la intervención. Solo se beneficiaría el 1,3% de las mujeres que habrían muerto de cáncer del útero y del cuello uterino, que en promedio prolongarían su vida individual en 14,3 años (77). En esos cálculos se supone que existe una tasa constante de incidencia de cáncer del útero y del cuello uterino.

En términos económicos, Cole estimó que un millón de histerectomías costarían EUA\$2,900 millones y significarían un ahorro de EUA\$1,400 millones, incluyéndose 35.000 casos de cáncer. Concluye que, según ese análisis, los beneficios de la histerectomía profiláctica no valen la pena a ese costo (77).

Es más difícil evaluar otros beneficios, por ejemplo, el valor de la histerectomía para la anticoncepción, la reducción del temor de contraer cáncer o la eliminación de hemorragias esporádicas. No se dispone de datos para determinar cuántas mujeres creen que la histerectomía mejoró o deterioró la calidad de la vida. Si se dispusiera de esa información, sin embargo, sería difícil tomar decisiones sobre la histerectomía como intervención ordinaria. Bunker y Brown estudiaron los casos de histerectomía entre esposas de médicos asumiendo que serían consumidoras conocedoras de la atención médica y encontraron que la tasa de histerectomías era mayor en este grupo que en la población general (52).

A pesar de lo expuesto, la Oficina de Evaluación tecnológica de los Estados Unidos no ha podido identificar ningún ensayo clínico de histerectomía en marcha en este país. La histerectomía se acepta como procedimiento quirúrgico normal y su costo es sufragado por Medicare y Medicaid. Las tasas de histerectomía varían en los Estados Unidos y están relacionadas con factores como la localización geográfica y el plan

de seguro médico. En el programa Medicaid, por ejemplo, la tasa anual de histerectomía entre 6.609,684 subscriptoras elegibles en 22 estados fue de 303 por cada 100.000 mujeres, oscilando de 34 en Mississippi a 2,488 en Nevada y a 1.277 en Carolina del Norte (348). Variabilidad similar se encuentra entre las regiones de los diferentes países americanos. En Colombia en 1982 la tasa promedio para 23 áreas fue de 111 por 100.000 mujeres variando entre 5 a 330 para áreas mencionadas.*

En resumen, la histerectomía es un procedimiento quirúrgico eficaz en algunos casos. Algunas personas consideran que se emplea excesivamente, y ello se ilustra por la dificultad de determinar cuáles son las indicaciones para el uso y de definir cuáles son los resultados deseados y los riesgos previstos. Para los médicos y los consumidores el procedimiento es valioso. Aún con los mejores estudios será difícil tomar decisiones respecto a la histerectomía y su uso (inclusive si los programas federales de reembolso deben sufragar la cirugía para fines anticonceptivos) desde una base plenamente objetiva.

Caso 12: Farmacoterapia para la hipertensión

La hipertensión, o alta presión arterial, es la enfermedad crónica más común con excepción de las poblaciones llamadas "no culturalizadas". El corazón genera presión a medida que bombea sangre a todas las partes del cuerpo. Cuando una persona descansa, la presión promedio sistólica es de 120 mm de Hg y la diastólica de 80 mm de Hg, es decir, de 120/80. Por razones desconocidas en su mayoría, esa presión puede subir. Las personas que tienen alta presión arterial son más susceptibles a apoplejía, cardiopatía e insuficiencia renal que las que tienen una presión normal.

El Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y Sangre calcula que en los Estados Unidos 54 millones de personas tienen una presión arterial de 140/90 o más y necesitan evaluación y vigilancia. Al menos 26 millones de personas tienen una presión de 160/95 y muchas de estas se podrían beneficiar de la farmacoterapia. Otros 6,1 millones de personas, como mínimo, tienen una presión diastólica de más de 105 mm y necesitan la farmacoterapia (405). Las encuestas nacionales y regionales permiten calcular que al menos 20 millones de latinoamericanos adultos tienen hipertensión arterial los cuales se beneficiarían de programas adecuados de control de la presión arterial.**

La hipertensión se puede tratar eficazmente. A finales de los años 60, la Administración de los Veteranos realizó un ensayo clínico controlado multi institucional del tratamiento de la alta presión arterial

*Modificación del texto original para hacer referencias a América Latina.

**Adición al texto original para referirse a América Latina.

con hidrociorotiazida, reserpina e hidralazina, administrado a hombres. El grupo testigo, seleccionado aleatoriamente, recibió placebos. Se demostró que el tratamiento era muy eficaz para los hombres que tenían una presión diastólica superior a 105 mm. La apoplejía, por ejemplo, se redujo en una proporción de 4:1 y los casos de insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia renal y aneurisma disecante ocurrieron solo en el grupo testigo (399). No se sabe con certeza cuáles fueron los beneficios para personas con presión diastólica inferior a 105 mm. La Administración de los Veteranos realizó otro estudio piloto para acopiar más datos sobre pacientes del sexo masculino con hipertensión leve. El Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y Sangre patrocina también otros ensayos en grupos de hombres y mujeres que tienen distintos grados de hipertensión, inclusive presión diastólica inferior a 105 mm.

Los efectos secundarios del tratamiento son molestos aunque rara vez son peligrosos y comprenden aturdimiento, impotencia y malestar general. Los investigadores de la Administración de los Veteranos afirman que es posible reducir a un mínimo esos efectos mediante prescripción cuidadosa y vigilancia del tratamiento. El uso prolongado de medicamentos puede causar efectos secundarios desconocidos (60), aunque muchos medicamentos se han usado por años.

Hay otras preguntas que aún no tienen respuesta. En el estudio efectuado por la Administración de los Veteranos se incluyeron hombres relativamente jóvenes. ¿Son aplicables los resultados a las mujeres y a las personas mayores de 65 años? ¿Qué sucede con las personas que tienen una presión diastólica inferior a 105 mm? (126).*

Además, no es fácil diagnosticar la hipertensión. Se puede dudar de la validez y la confiabilidad de las medidas por varias razones, inclusive por errores sistemáticos y aleatorios en la lectura de la presión de los pacientes (261). El aumento transitorio de la presión arterial es algo común y conviene tener cuidado al diagnosticar que un paciente tienen hipertensión (285). Muchos de los instrumentos empleados para determinar la presión arterial automáticamente se han comercializado sin haber sido probados adecuadamente en la práctica (261).

Los datos obtenidos de las encuestas nacionales basadas en las muestras probabilísticas efectuadas en los años 60 y a comienzos de los 70 indicaban que la lucha contra la hipertensión había variado poco. Cerca de la mitad de las personas afectadas por hipertensión desconocía su estado y solo alrededor de una séptima parte se la había hecho controlar

* En la actualidad existe gran controversia sobre la manera adecuada de manejar la hipertensión arterial leve. El manejo farmacológico para esta condición implicaría que en la América Latina por lo menos 16 millones de personas tomaron medicamentos antihipertensivos, lo cual tiene serias implicaciones. Se postula, por tanto, como primera alternativa, el tratamiento no farmacológico consistente en combatir los factores de riesgo.

adecuadamente. El estudio efectuado por la Administración de los Veteranos ha llevado a hacer todo lo posible por cambiar esa situación. El Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y Sangre dispone de datos acopiados en 1973 y 1974 en 14 comunidades que indican que el 29% de las personas con hipertensión desconocía su estado, el 23% sabía que la tenían pero no se había sometido a ningún tipo de terapéutica, el 19% sabía cuál era su estado pero recibía terapéutica inapropiada y el 29% conocía su estado y recibía tratamiento apropiado. Aunque estos datos no se pueden comparar con los de la encuesta nacional, son alentadores. Además, las consultas por hipertensión han aumentado notoriamente en los últimos años (405).

El número de pacientes no tratados subraya el problema de "falta de cumplimiento del tratamiento" es decir el de convencer a los pacientes que deben tomar los medicamentos. Una persona que sufre de hipertensión debe tomar medicamentos por el resto de su vida aunque no tenga síntomas. Los efectos secundarios, el costo financiero y la falta de explicaciones por parte del médico son algunas de las razones que llevan a los pacientes a dejar de tomar los medicamentos prescritos.

El costo del tratamiento de toda la población que acusa presión diastólica de 105 mm o más (y de algunas personas con una presión inferior a esa) es de unos EUA\$4.500 a EUA\$5.000 millones anuales, según los cálculos del Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y Sangre. No se puede estimar el costo total que se incurriría si no se tratara a las personas que sufren de hipertensión, pero el tratamiento de las enfermedades cardiovasculares en general, a las que contribuye mucho la hipertensión, costaría unos EUA\$40.000 a EUA\$50.000 millones anualmente. Los cálculos de costo-beneficio efectuados por el Instituto precitado indican que por cada dólar invertido en la lucha contra la hipertensión, la sociedad obtiene una utilidad de EUA\$1,25 (405).

El gobierno federal participa activamente en la solución del problema de la hipertensión. La Administración de Alimentos y Medicamentos regula los instrumentos de diagnóstico de la hipertensión y los medicamentos empleados para tratarla. La Administración de los Veteranos y los Institutos Nacionales de Salud patrocinan ensayos clínicos destinados a mejorar los conocimientos al respecto. El Instituto Nacional del Corazón, de Pulmones y de Sangre coordina un programa nacional de educación relativo a la alta presión arterial, destinado a los profesionales y al público en general. Este último Instituto ha empleado la hipertensión como un ejemplo para crear consenso (véase el capítulo 5) y ha formulado recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento óptimos de la hipertensión para uso por parte del médico practicante (285). La Administración de los Veteranos tiene un programa nacional de detección de pacientes con hipertensión con el fin de administrarles el tratamiento debido; el Departamento de Defensa practica exámenes y administra tratamiento, y los programas Medicare y Medicaid reembolsan el costo del tratamiento por hipertensión, pero Medicare no cubre el costo de los medicamentos prescritos a pacientes ambulatorios. A pesar de estos

esfuerzos, todavía hay un gran número de pacientes con hipertensión grave que no reciben tratamiento adecuado. Las personas hipertensas se encuentran especialmente entre grupos de bajos ingresos, y las personas negras constituyen un grupo desproporcionadamente numeroso de individuos que no reciben el tratamiento debido (96).

En resumen, la farmacoterapia para la hipertensión se ha sometido a un estudio bien planificado de su eficacia. En último análisis, ese tratamiento está indicado para cerca de 6,1 millones de personas con presión diastólica superior a 104 mm. Puede estar indicado también, según el caso, para una gran parte de otros 20 millones de personas en los Estados Unidos y 16 millones en Latinoamérica que pueden tener presión diastólica superior a 160/95. Los cálculos hechos indican que ese tratamiento tendría una buena relación costo-beneficio. Sin embargo, a pesar de la gran actividad desplegada por las autoridades y la información disponible sobre la eficacia y la seguridad del tratamiento, hay muchas personas afectadas que no reciben tratamiento apropiado.

Caso 13: Farmacoterapia de la otitis media infantil*

Otitis media es el término técnico empleado para designar la infección del oído medio. Este conecta la garganta con los senos situados detrás del oído y es necesario para la buena audición. Se cree que la otitis media comienza cuando ciertas bacterias de la garganta penetran en el oído medio. La proliferación de las mismas atrae glóbulos blancos a la cavidad, con la producción subsecuente de pus, la cual puede distender el tímpano y extenderse a los senos situados en el oído o dentro del cráneo. Es posible también que el líquido se concentre en el oído medio y disminuya la audición. Si la producción de líquido y la pérdida de audición persisten, los niños pueden sufrir demoras en el desarrollo del lenguaje y deterioro de su capacidad de aprendizaje.

Las infecciones del oído son comunes en los niños. En un estudio exploratorio de 246 lactantes, se encontró que cerca de un tercio de estos habían tenido infecciones del oído al menos una vez durante el primer año de vida. Diecinueve (8%) habían tenido dos infecciones en el primer año, y el 4%, tres o más (167). A la edad de seis años, entre el 76 y el 95% de los niños habían tenido al menos una infección del oído. Se calcula que entre el 20 y el 26% de los niños habrán sufrido seis o más episodios al llegar a esa edad (172).

Hay varios tratamientos para la otitis media. De ordinario se recetan antibióticos y también analgésicos y descongestionantes o antihistamínicos. A veces se practica una miringotomía, un sencillo procedimiento que consiste en cortar el tímpano para sacar el pus del oído medio. En cerca del 40% de los niños persiste la producción de líquido

* Este caso se ha adaptado del material preparado para OTA por el Dr. Philip Brunell, miembro del grupo asesor del estudio.

después de la recuperación de una infección aguda (317). En estos casos, se recetan de ordinario antihistamínicos y descongestionantes y algunas veces se colocan tubos de drenaje en la cavidad del oído medio a través del tímpano.

Aunque los antibióticos se aceptan como medio terapéutico eficaz para las infecciones del oído, no se han evaluado completamente todavía. Su uso se difundió sin las debidas pruebas hace 20 años. Solo recientemente se han efectuado ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia general de los antibióticos contra las infecciones agudas (127,317). Howie y colaboradores realizaron un ensayo clínico controlado en el que el grupo testigo recibió un placebo. La infección del oído medio persistió en los 45 casos de otitis causados por Pneumococcus y en 12 de 21 casos causados por Haemophilus influenzae cuando se trataron con placebos; los antibióticos más eficaces curaron más del 95% de los pacientes estudiados (172).

Los antibióticos se emplean también profilácticamente en niños con otitis media recurrente. Perrín y colaboradores, al probar las sulfonamidas en un grupo de niños hasta de 8 años, encontraron que las sulfonamidas administradas con fines profilácticos redujeron la tasa de otitis media en siete veces con muy pocas complicaciones. Aunque las sulfonamidas son más baratas que la mayoría de los antibióticos empleados para profilaxis, su uso indiscriminado podría ser costoso para el sistema de atención médica.

Se desconoce la eficacia de los antibióticos para prevenir las complicaciones causadas por la otitis media. Aunque es difícil encontrar datos que indiquen una reducción en complicaciones piógenas (causadas por la producción de pus) (317), la mayoría de las autoridades concuerdan en que la antibioterapia ha disminuido la incidencia de mastoiditis aguda, perforación crónica del tímpano y mastoiditis crónica.

En los pocos ensayos realizados con descongestionantes y antihistamínicos de uso común no se ha demostrado que estos medicamentos sean eficaces en la prevención de la otitis media grave (207).

La Administración de Alimentos y Medicamentos regula la inocuidad y la eficacia de todos los medicamentos. Los programas de seguro médico tanto públicos como privados que extienden cobertura a los niños pagan de ordinario los antibióticos para otitis media y también algunas veces otros medicamentos. Se han establecido programas especiales para los grupos que tienen tasas elevadas de complicaciones causadas por la otitis media, por ejemplo, los indios americanos.

En resumen, los antibióticos son de uso universal en el tratamiento de la otitis media. Después de muchos años de uso se comprobó su eficacia mediante ensayos clínicos controlados. Al parecer, la

experiencia clínica bastó para demostrar su eficacia y quizá se debe preguntár si es ético el uso de un placebo para estudios experimentales de tratamiento para esa enfermedad. En un ensayo clínico controlado sobre el uso profiláctico de las sulfonamidas se demostró la eficacia de estas, pese a lo cual, a menudo se recetan antibióticos más costosos. No se ha demostrado tampoco la eficacia de otros medicamentos, especialmente de los descongestionantes y antihistamínicos recomendados por los médicos y vendidos en las farmacias sin fórmula médica.

Caso 14: Enyesado de la fractura del antebrazo

Algunos huesos, por ejemplo los del antebrazo, se fracturan frecuentemente. De ordinario, los extremos fracturados del hueso se mantienen juntos y si se inmovilizan sanan en unas semanas. Si los extremos están separados se ajustan a la fuerza, a menudo bajo anestesia. A veces se efectúa una corrección quirúrgica "abierta" introduciendo una varilla o cualquiera otro material a pesar del riesgo de infección o de la demora en sanar. La experiencia indica que si los huesos no se sostienen durante el proceso de curación, no sanan bien (32,156,427).

A través de los siglos se han empleado distintos métodos para dar el sostén necesario al hueso. Los antiguos egipcios, por ejemplo, usaban lino endurecido en una tablilla. El uso de yeso se notificó por primera vez en 1798. Los primeros intentos por sostener el hueso estuvieron rodeados de complicaciones como llagas causadas por presión y gangrena por enyesado muy ajustado, rigidez en las articulaciones y debilitamiento muscular. Las técnicas mejoraron y para 1918 Bohler había creado métodos que se usan aún hoy en día (246).

El enyesado de una fractura del antebrazo es un procedimiento común en la práctica médica. Más de un millón de las consultas médicas efectuadas en 1973 correspondieron a fracturas del antebrazo, según los datos publicados por la encuesta nacional de atención médica ambulatoria (373). La fractura del antebrazo es la más común en ese estudio. El enyesado no se ha sometido a ningún ensayo clínico controlado. Se acepta en general como una práctica eficaz sin ninguna evaluación.

Sin embargo, existen otras posibilidades distintas del enyesado. En la medicina china tradicional se emplean diferentes técnicas. En lugar de corregir la posición del hueso o de alinearlo a la fuerza, se efectúa un alineamiento gradual, día a día. Se emplean tablillas de bambú y se reemplazan diariamente. El movimiento de la extremidad se inicia al lograr una corrección satisfactoria. Horn indica que este método tiene ventajas, por ejemplo, no presenta complicaciones, pero también inconvenientes y explica la forma como se usan conjuntamente en China los métodos modernos y tradicionales (170).

El material empleado para enyesado está sujeto al reglamento de la Administración de Alimentos y Medicamentos por ser un dispositivo médico. En la actualidad no hay ninguna investigación sobre el enyesado realizada con apoyo federal. En todos los programas de atención médica del gobierno y de reembolso del costo de la atención médica se incluye el enyesado de la fractura del antebrazo como uno de los beneficios. No se dispone de cálculos sobre el costo anual de este procedimiento.

En resumen, el enyesado de la fractura del antebrazo es una tecnología cuya eficacia se ha establecido por experiencia en instituciones médicas. Ejemplifica una tecnología de lo que se podría llamar eficacia "manifiesta", es decir, de eficacia y seguridad obvias para el observador. Aunque otros métodos de tratamiento de la fractura del antebrazo podrían ser igualmente eficaces, su amplia aceptación en los Estados Unidos de América indica que es poco probable, y quizá innecesario, que se establezcan o sometan a prueba otros métodos.

Caso 15: Tratamiento de la enfermedad de Hodgkin

La enfermedad de Hodgkin, la neoplasia más común en adultos jóvenes, es una forma de cáncer que afecta primariamente el sistema linfático. En 1977 se registraron en Estados Unidos de América cerca de 7.400 nuevos casos de esta enfermedad, que causó unas 2.900 defunciones (8). En el Perú el 40% de los pacientes tienen menos de 14 años.*

El tratamiento de la enfermedad de Hodgkin consiste principalmente en dos métodos: aplicación de radiación ionizante de alta energía y un tratamiento combinado con cuatro medicamentos (vincristina, procarbazona, prednisona y mostaza nitrogenada) conocido con el nombre de MOPP (29) u otras combinaciones similares. La radiación se emplea en los estudios más localizados de la enfermedad y el tratamiento MOPP en las más diseminadas, pero actualmente se está utilizando con más frecuencia ambos métodos en forma sucesiva aún en etapas localizadas.

La tasa de supervivencia a los tres años, de pacientes con la enfermedad de Hodgkin aumentó del 35% en 1940-1946 al 61% en 1965-1969. Entre 1969 y 1973, la tasa de supervivencia a los cinco años llegó al 87% (8). Esta mejora es el resultado de la mejor comprensión de la patología y la historia natural de la enfermedad, del empleo de radiaciones de alta energía y en la década del 70 de combinaciones de quimioterapia.

Al diagnosticar la enfermedad de Hodgkin, los patólogos la clasifican según el tipo predominante de crecimiento celular anormal (tipo histológico). En seguida se emplean pruebas de laboratorio y exámenes radiológicos de diagnóstico para determinar si la enfermedad se limita a una región de ganglios linfáticos o se ha extendido a otras partes del cuerpo. Esas pruebas para determinar el desarrollo de la enfermedad

* Estos estudios son muy importantes para América Latina ya que el tratamiento con radiaciones de alto voltaje no está disponible en todas las áreas del Continente.

se conocen con el nombre de "exámenes para clasificación del estadio clínico". El establecimiento de criterios histológicos y por estadios permitió agrupar a los pacientes en poblaciones relativamente homogéneas según el tipo y extensión de la enfermedad. En la planificación del tratamiento más apropiado es esencial saber cuál es la clase histológica y el estadio clínico de la enfermedad (107). Puesto que esa información permite también efectuar ensayos clínicos controlados, seguros desde el punto de vista metodológico, es posible comparar y evaluar la seguridad y la eficacia de los distintos tratamientos.

El estudio del tratamiento de radiaciones de alto voltaje se inició en los años 30. En ensayos clínicos controlados de esta tecnología se ha demostrado que el 50% de los pacientes en una etapa precoz de la enfermedad pueden sobrevivir 15 años o más (107,188,273). Cuando se emplea radioterapia más extendida en casos de enfermedad limitada, el 90% de los pacientes sobreviven hasta más de 10 años, y la mayoría no muestra evidencia de la enfermedad cuatro años o más después del tratamiento (205,329).

El tratamiento combinado con cuatro medicamentos se ideó en el Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos de América, y su eficacia se ha estudiado en ensayos clínicos controlados. Después de terminar el tratamiento, el 80% de los pacientes en estadios avanzados de la enfermedad sobreviven cinco años o más y el 47% permanecen completamente libre de enfermedad (101).

En los ensayos efectuados actualmente se comparan nuevos tratamientos y combinaciones de los ya establecidos en lugar de comparar con placebos o grupos sin ningún tratamiento. Los ensayos clínicos controlados son financiados por los Institutos Nacionales de Salud y están destinados a demostrar si el uso conjunto de radioterapia y quimioterapia ofrece mejores resultados que cada uno de estos por separado.* En otros ensayos clínicos se examinan los resultados a largo plazo de los tratamientos existentes (161,247,401).

Además de servir para evaluar la eficacia de esos tratamientos, los ensayos clínicos permiten evaluar cuidadosamente los riesgos. Cada tratamiento implica riesgos que pueden ser mortales, por ejemplo, infecciones severas (99), hipoplasia de la médula ósea, pericarditis y pneumonitis (273). La radioterapia o la quimioterapia pueden dar origen algunas veces a una segunda enfermedad maligna. De hecho, las pruebas obtenidas recientemente indican que la incidencia de una segunda enfermedad maligna puede ser mucho mayor en los pacientes que reciben la asociación de radioterapia y quimioterapia. Esa incidencia puede aumentar el riesgo de la terapéutica en relación con los beneficios

* Estos estudios son muy importantes para América Latina ya que el tratamiento con radiaciones de alto voltaje no está disponible en todas las áreas del Continente.

(252). Sin embargo, comparados con los posibles beneficios del incremento en la expectativa de vida estos riesgos se consideran aceptables (3).

La Administración de Alimentos y Medicamentos regula los agentes quimioterapéuticos empleados en la enfermedad de Hodgkin, y la Oficina de Salud Radiológica de ese organismo regula el equipo de radiación usado en el tratamiento. Además, el costo de los equipos de radiación de alta energía es tan elevado que se exige que la institución que pretende comprarlo solicite un certificado de necesidad del organismo estatal correspondiente de planificación de salud. Los tratamientos de la enfermedad han sido sufragados por terceros, inclusive Medicare y Medicaid, desde que se establecieron. Por ende, la demostración de la eficacia ha tenido un efecto muy limitado en el reembolso. De hecho, los ensayos de medicamentos realizados en la actualidad, que se podrían considerar experimentales, son sufragados en su mayoría con los pagos por servicios de salud efectuados por terceros.

En resumen, la eficacia y la inocuidad de los tratamientos existentes para la enfermedad de Hodgkin se han demostrado claramente mediante una serie de ensayos clínicos bien planificados. Los fondos aportados por las compañías de seguros para servicios médicos han ayudado a financiar el ensayo de los tratamientos de la enfermedad. El caso demuestra que la comprobación de la eficacia y la inocuidad puede depender de otras tecnologías, por ejemplo, de técnicas para establecer los estadios clínicos. Además, el caso demuestra que la eficacia no es absoluta sino relativa y que exige criterios específicos sobre beneficios y riesgos.

Caso 16: Quimioterapia para cáncer del pulmón

La quimioterapia para cáncer consiste en la administración de un agente químico u hormonal con el fin de desorganizar y destruir las células. Se usa a menudo cuando es imposible extirpar quirúrgicamente el cáncer o cuando la operación no ha tenido éxito. Entre 1940 y 1950, en los Estados Unidos de América solo un tercio de los pacientes con diagnóstico de cáncer pulmonar recibieron tratamiento. Entre 1960 y 1970, el 75% recibió tratamiento (97). Se han ideado cuatro tratamientos para el cáncer pulmonar, a saber, quimioterapia, irradiación (radioterapia), cirugía e inmunoterapia. Estas clases de terapéutica se usan por separado o en conjunto.

Puesto que al menos el 80% de los casos de cáncer del pulmón es causado por el hábito de fumar, es una enfermedad altamente prevenible. Sin embargo, constituye la forma con mayor mortalidad de cáncer en los Estados Unidos de América y ocupa el primer lugar entre los tipos de cáncer que afectan a los hombres y el quinto entre los que afectan a las mujeres. La Sociedad Americana de Cáncer estima que en 1977 habrían

ocurrido 89.000 defunciones por esta enfermedad y se habrían detectado 98.000 nuevos casos, lo que representa una tasa 14 veces superior a la existente hace 40 años (8). A pesar del elevado porcentaje de pacientes tratados, la tasa general de supervivencia a cinco años en casos de cáncer pulmonar (8% de los hombres y 10% de las mujeres) no cambió entre 1950 y 1970 (97).

Los ensayos clínicos múltiples de quimioterapia han llevado a tres conclusiones generales sobre la eficacia de este método para el tratamiento del cáncer pulmonar:

1. La expectativa de vida de pacientes tratados con quimioterapia para ciertos tipos de cáncer pulmonar limitado a un lado del tórax es similar a la de pacientes tratados con radioterapia y superior a la de pacientes tratados con placebo (213,432). El aumento medio en la expectativa de vida ocasionado por la quimioterapia oscila entre 2 y 15 meses (30,58,213).
2. En casos de cáncer pulmonar generalizado, ciertos tipos de quimioterapia aumentan la supervivencia unos dos meses en comparación con el tratamiento con placebo (30,74).
3. No se han determinado con claridad los efectos de la quimioterapia empleada con otras clases de terapéutica (58).

Durant y colaboradores compararon la irradiación, la quimioterapia y el uso mixto de estos dos tratamientos en todas clases de cáncer pulmonar inoperable confinado clínicamente al tórax. No encontraron ninguna diferencia notoria en la expectativa de vida entre los tres grupos. Lo que es más importante, no pudieron comprobar que el tratamiento administrado inmediatamente después del diagnóstico mejorara la supervivencia ni la calidad de la vida al compararlo con el tratamiento iniciado cuando aparecieron los síntomas. Aunque el estudio no fue doble ciego, surgen interesantes preguntas sobre el tratamiento del cáncer pulmonar en pacientes asintomáticos, especialmente en vista de las complicaciones del tratamiento (106).

Evidencias recientes, sin embargo, indican mejores resultados. Según la información suministrada por el Instituto Nacional de Cáncer (INC), el 20% de los pacientes con carcinoma de células pequeñas (una forma de cáncer pulmonar) limitado al tórax sobreviven dos años al ser tratados con quimioterapia combinada. El INC informa además que entre el 30 y 40% de los pacientes con carcinomas limitados, pero no el de células pequeñas, han aumentado la supervivencia a 14 ó 15 meses, en comparación con la supervivencia media de 6 meses previamente observada.

Los riesgos de la quimioterapia son muchos y pueden aumentar con la combinación de tratamientos. Muchos medicamentos afectan la médula ósea disminuyendo el número de glóbulos blancos y dejando al paciente susceptible a la infección e inclusive a la muerte. Otra complicación común es la náusea o la inapetencia, con la consiguiente pérdida de peso y el deterioro del estado físico. Durante la terapéutica se hace a veces necesario hospitalizar al paciente, lo que afecta la calidad de la vida y aumenta el costo financiero.

Varios aspectos de orden tanto metodológico como ético han afectado la ejecución de ensayos clínicos válidos y confiables. La definición de "cáncer pulmonar inoperable" ha variado de un estudio a otro y es difícil definir la medida de las consecuencias. Las determinaciones más frecuentes han sido las tasas de supervivencia de los pacientes y la disminución en el tamaño del tumor. Los pacientes con cáncer pulmonar, sin embargo, mueren por otras causas, y la interpretación del tamaño del tumor se complica en razón de otras afecciones no cancerosas, por ejemplo, infección y enfisema (74,416). Esos problemas se agravan aún más porque en muchos ensayos se compara un agente quimioterápico con otro y no con un placebo.

Al realizar esos ensayos surgen problemas éticos. Si se comienza a demostrar en un estudio que el grupo de tratamiento mejora menos o se deteriora más que el grupo testigo o el que recibe otro tratamiento, por ética, el investigador puede verse obligado a interrumpir el ensayo.*

Se calcula que el costo de los medicamentos para tratar a un paciente oscila entre EUA\$50 y EUA150. En 1977, cerca de 60.000 nuevos pacientes inoperables recibieron tratamiento para cáncer pulmonar con quimioterapia. La quimioterapia se incluye como beneficio en muchos programas de reembolso como Medicare y Medicaid. Puesto que el financiamiento de la prueba de agentes quimioterapéuticos para tratar el cáncer está a cargo de terceros, esos ensayos están entre los menos costosos para los Institutos Nacionales de Salud.

El Instituto Nacional del Cáncer y la Administración de los Veteranos patrocinan varios ensayos de quimioterapia para cáncer pulmonar. Los agentes quimioterápicos usados para el tratamiento del cáncer pulmonar son regulados y aprobados para uso en la investigación por la Administración de Alimentos y Medicamentos.

En resumen, la quimioterapia para el cáncer del pulmón se ha estudiado ampliamente para determinar su eficacia y seguridad. La eficacia es muy limitada. Los medicamentos y las hormonas tienen riesgos inherentes y su costo es elevado. Se han realizado muchos estudios sobre los problemas metodológicos y éticos. La actual quimioterapia para cáncer pulmonar es quizá una tecnología que se difunde en forma inapropiada.

* Nota: Esta situación se resuelve con los experimentos secuenciales los cuales permiten que un experimento se termine cuando se obtiene un resultado de determinada magnitud.

Caso 17: Tratamiento con oxígeno hiperbárico para deficiencias cognitivas de los ancianos*

Se ha demostrado en encuestas que el 10.0% de las personas mayores de 65 años presentan disfunción cerebral que va de leve a moderada y que el 4.4% de las personas de ese grupo tienen demencia grave, o que hay cerca de 2,2 millones de estadounidenses en la primera clase y cerca de 900.000 en la segunda. La esperanza de vida se reduce a cerca de un tercio de la normal para la mayoría de los pacientes con casos graves de demencia. Los efectos de la disfunción cerebral leve o moderada son más difíciles de evaluar pero deben ser muy importantes en términos económicos, sociales y personales ya que el 11% de la población de América del Norte y el 4% de la población de América Latina son mayores de 65 años.**

Por ende, la comunidad científica y la comunidad en general demostraron un gran interés cuando en 1969 se publicó un artículo en el New England Journal of Medicine en el que se notificaba un mejor funcionamiento cognoscitivo en ancianos del sexo masculino afectados por el síndrome cerebral orgánico, después de estar expuestos en repetidas ocasiones a oxígeno puro, bajo presión en una cámara hiperbárica (1). Hasta entonces no había ningún tratamiento eficaz para la pérdida de la memoria relacionada con cambios cerebrales desencadenados por la arteriosclerosis o la enfermedad de Alzheimer. Esos resultados obtenidos por Jacobs y colaboradores (1) fueron aún más convincentes cuando se demostró que cinco sujetos previamente expuestos a una mezcla de aire, que no mejoraron inicialmente, reaccionaron más tarde cuando se les administró oxígeno.

En cinco informes publicados se han confirmado las observaciones de Jacobs (2,3,6,8,9). Sin embargo, solo en uno de estos se empleó un grupo testigo. En dos estudios no se replicaron los primeros resultados de Jacobs (10,11). En uno de estos se incluyeron 21 sujetos experimentales y 4 testigos (11). Los autores no observaron ninguna diferencia significativa entre los sujetos experimentales y los testigos.

Por tanto, uno de los principales problemas para evaluar la eficacia del oxígeno hiperbárico como medio de tratamiento de las deficiencias cognitivas de los ancianos fue el número insuficiente de estudios en los que se emplearon testigos y el limitado número de testigos en esos estudios. Los investigadores dudaron en incluir testigos, entre otras razones, porque las condiciones para los testigos son más peligrosas que para los sujetos experimentales. Estos respiran oxígeno puro pero los testigos respiran una mezcla de aire que contiene nitrógeno, lo que ocasiona peligro de aeroembolismo si no se tiene cuidado con el tiempo de descompresión.

* Este caso se ha adaptado del material preparado para OTA por la Administración del Uso del Alcohol, el Uso Indebido de Medicamentos y la Salud Mental.

** Adición al texto para hacer referencia a América Latina.

En razón de la importancia de los resultados de Jacob y la necesidad obvia de replicar el estudio con suficientes testigos para efectuar una prueba adecuada de la eficacia del oxígeno hiperbárico, se realizó en 1973 una prueba en la que colaboraron la División de Investigaciones Psicofarmacológicas del Instituto Nacional de Salud Mental y el Centro Médico de la Universidad de Nueva York.

Los sujetos que participaron en el estudio eran 40 pacientes ambulatorios de 60 a 85 años que residían en la comunidad y tenían pérdida significativa de la memoria. Había un número más o menos igual de hombres y mujeres; en la mitad de los casos se citaron los disturbios circulatorios como posible causa del síndrome cerebral orgánico y el resto de pacientes tenían cerebropatía senil.

En resumen, no se pudo comprobar con los resultados obtenidos de este estudio que el oxígeno administrado bajo presión mejora la función cognoscitiva de los ancianos. Se trató también de identificar subgrupos de pacientes para los que el oxígeno pudiera ser particularmente eficaz. Tampoco se obtuvo ninguna prueba de los efectos del tratamiento en función de la gravedad inicial de la enfermedad, el sexo del paciente o la clase de enfermedad cerebrovascular. Los sujetos que participaron en este estudio tenían problemas comprobados de memoria pero su estado era suficientemente bueno para residir en la comunidad y responder a un examen de inteligencia y a otras pruebas psicológicas y psicométricas. Con base en los resultados de Jacobs y colaboradores (1) y de otros investigadores (2,3,6,8), se esperaba que muchos de estos pacientes reaccionaron favorablemente al tratamiento con oxígeno hiperbárico. Los resultados obtenidos indican claramente que no fue ese el caso.

Por muchas razones, se creyó que la pronta difusión de esos resultados negativos favorecía los intereses del público. Los resultados de Jacobs habían sido tomados por los medios de información, especialmente por la prensa sensacionalista, y el oxígeno hiperbárico se estaba recomendando como cura para muchas enfermedades de la vejez, además de la pérdida de memoria. En varios centros de los Estados Unidos y América Latina comenzó a ofrecerse el tratamiento con oxígeno para la pérdida de la memoria en la vejez a un costo elevado. Por ejemplo, en un centro el tratamiento de 15 días costaba EUA\$5,000. Este asunto no era nada fácil de resolver puesto que los resultados de las investigaciones científicas, de ordinario, no se difunden ampliamente antes de ser publicados en una revista científica de prestigio y aún en ese caso, puede transcurrir un año o más entre el momento en que se recibe el manuscrito y la fecha de su publicación. Para evitar esa demora, se decidió presentar los resultados en una reunión de la Sociedad Geriátrica Americana y enviar un comunicado de prensa una vez aprobada la publicación del trabajo (12).

Aunque la publicación de los resultados del estudio y la difusión de los resultados por medio de la prensa y la televisión no han eliminado por completo la práctica de ofrecer ese tratamiento al público, al parecer, disminuyó el entusiasmo; desde entonces, varios centros hiperbáricos han dejado de ofrecer el tratamiento. Parece que los resultados del estudio han tenido un cierto efecto en las compañías de seguros médicos y en el programa Medicare de seguridad social, que en alguna ocasión consideró la posibilidad de pagar ese tratamiento. Las compañías de seguros y Medicare, sin embargo, han declarado que el oxígeno hiperbárico no es un tratamiento eficaz ni aceptado por los médicos para tratar las deficiencias cognitivas de los ancianos y se niegan a pagarlo.

Este caso señala la importancia de la difusión apropiada de los resultados de las investigaciones científicas. Si un tratamiento no se ha ensayado como es debido, es posible que se difunda rápidamente una amplia y quizá excesiva cantidad de información que promete alivio a individuos que sufren. Es esencial entonces diseminar de la manera más amplia y rápida posible los resultados contrarios obtenidos en estudios de mayor validez científica.

BIBLIOGRAPHY

1. Acute Abdominal Conditions Research Group, "Some Problems in Nonoperative Treatment of Acute Appendicitis," *Chin. Med. J.* 2:21, 1974.
2. Advisory Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiations, *The Effects on Populations of Exposure to Low Levels of Ionizing Radiation*, Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1972.
3. Aisenberg, A., and Quasi, R., "Improved Survival in Hodgkin's Disease," *Cancer* 37:2423, 1976.
4. Alliance for Engineering in Medicine and Biology, *System Design of a Clinical Facility for Diagnostic Ultrasound*, Technical Report N-1977-2, September 1977.
5. Alliance for Engineering in Medicine and Biology, *Summary Guidelines for Technology Procurement in Health Care Institutions*, Technical Report N-1977-1, September 1977.
6. American Biology Council, *Contributions of the Biological Sciences to Human Welfare: Fed. Proc.* (Vol. 31), 1972.
7. American Cancer Society, *'76 Cancer Facts and Figures*, 1975.
8. American Cancer Society, *'78 Cancer Facts and Figures*, 1977.
9. American Medical Association, *The Best of Law and Medicine 70/73*, Chicago: AMA, 1974 (Reprinted from *J. Am. Med. A.*).
10. Anderson, B.; Korner, B.; and Ostergaard, A.H., "Topical Ampicillin Against Wound Infection After Colorectal Surgery," *Ann. Surg.* 176:129, 1972.
11. Appelgate, J.; Haverkamp, A.D.; Orleans, M.; et al., "Electronic Fetal Monitoring: Implications for Obstetrical Nursing," presented to Nursing Research, 1978.
12. Asano, Y.; Nakayama, H.; Takehiko, Y.; et al., "Protective Efficacy of Vaccination in Children in Four Episodes of Natural Varicella and Zoster in the Ward," *Pediatrics* 59:3, 1977.
13. Asano, Y.; Nakayama, H.; Yazaki, T.; et al., "Protective Efficacy of Vaccination in Children in Four Episodes of Natural Varicella and Zoster in the Ward," *Pediatrics* 59:8, 1977.
14. Ashford, N.A.; Butler, S.E.; and Zolt, E.M., "Comment on Drug Regulation and Innovation in the Pharmaceutical Industry" (draft), presented to the Department of Health, Education, and Welfare Review Panel on New Drug Regulation, Jan. 10, 1977.
15. Ayers, W.R., "Cost and Technology: End-Points in Medical Technology Assessment," *Clin. Eng.* 5(6):1, 1977.
16. Bailar, J.C., "Mammography: A Time for Caution," *J. Am. Med. A.* 237:997, 1977.
17. Bannerman, R.M.; Gillick, D.; Van Coevering, R.; et al., "Amniocentesis and Educational Attainment," *N. Eng. J. Med.* 297:449, 1977.
18. Banta, H.D., and Sanes, J.R., "Assessing the Social Impacts of Medical Technologies," *J. Comm. Health* 3:245, 1975.
19. Baruch, A.L., "The Indiscriminate Use of IPPB," *J. Am. Med. A.* 231:1141, 1967.
20. Baram, M., "Medical Device Legislation and the Development and Diffusion of Health Technology," paper presented at the Boston University Conference on Health Care Technology and Quality of Care, November 1976.
21. Barber, B., "The Ethics of Experimentation With Human Subjects," *Sci. Am.* 234:25, 1976.
22. Barker, K.; Graham, N.G.; Mason, M.C.; et al., "The Relative Significance of Preoperative Oral Antibiotics, Mechanical Bowel Preparation, and Preoperative Peritoneal Contamination in the Avoidance of Sepsis After Radical Surgery for Ulcerative Colitis and Crohn's Disease of the Large Bowel," *Brit. J. Surg.* 58:270, 1971.
23. Barnes, B.A., "Discarded Operations: Surgical Innovation by Trial and Error," in *Costs, Risks, and Benefits of Surgery*, edited by J.P. Bunker, et al., New York: Oxford University Press, 1977.
24. Baroon, S., and Wolfe, H., *Measuring the Effectiveness of Medical Decisions*, Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, 1972.

• Bibliography

25. Barton, G.G., et al., "Respiratory Care Warrants Studies for Cost Effectiveness," *J. Am. Hosp. A.* 49:61, 1975.
26. Beard, R.W., and Edington, P.T., "Should Fetal pH Be Used in the Diagnosis of Fetal Asphyxia?", in *Preventability of Perinatal Injury*, New York: Alan R. Liss, Inc., 1975.
27. Beard, R.W.; Edington, P.T.; and Sibanda, J., "The Effects of Routine Intrapartum Monitoring on Clinical Practice," *Contr. Gynec. Obstet.* 3:14, 1977.
28. Bell, B.S., and Loop, J.W., "The Utility and Futility of Radiographic Skull Examination for Trauma," *N. Eng. J. Med.* 284:236, 1971.
29. Bellin, L., Commissioner of Health of the City of New York, memorandum addressed to all hospitals in New York, Jan. 3, 1975.
30. Benefield, J.; et al., "Current and Future Concepts of Lung Cancer," *Ann. of Intern. Med.* 83:93, 1975.
31. Ben-Yishay, Y.; Diller, L.; Warga, C.; et al., "The Alleviation of Cognitive and Functional Impairments in Senility by Hyperbaric Oxygenation Combined With Systematic Cuing," in *Fifth International Hyperbaric Conference (Vol. 1)*, edited by W.G. Trapp, et al., Burnaby, Canada: Simon Fraser University Press, 1974.
32. Bleck, E.E.; Duckworth, N.; and Hunter, N., *Atlas of Plastic Cast Techniques*, Chicago: Year Book Medical Publishers, Inc., 1974.
33. Blue Cross/Blue Shield, "Will There Come a Time When It's Just Too Costly to Save a Life?", *Time Magazine* (advertisement), 1976.
34. Blumberg, B.D.; Golbus, M.S.; and Hanson, K.H., "The Psychological Sequelae of Abortion Performed for a Genetic Indication," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122:799, 1975.
35. Bombardier, C., et al., "Socioeconomic Factors Affecting the Utilization of Surgical Operations," *N. Eng. J. Med.* 297:699, 1977.
36. Bonadonna, G.; Brusamolino, E.; Balagussa, P.; et al., "Combination Chemotherapy as an Adjuvant Treatment in Operable Breast Cancer," *N. Eng. J. Med.* 294:405, 1976.
37. Boyes, D., cited by M. Sloan, National Cancer Institute, in a personal communication, 1976.
38. Boyle, E.; Aparicio, A.; Canosa, F.; et al., "Hyperbaric Oxygen and Acetazolamide in the Treatment of Senile Cognitive Functions," in *Fifth International Hyperbaric Conference (Vol. 1)*, edited by W.G. Trapp, et al., Burnaby, Canada: Simon Fraser University Press, 1974.
39. Breslow, L., testimony, "Basic Issues in Biomedical Research," before the U.S. Senate Committee on Labor and Public Welfare, Subcommittee on Health, June 17, 1976.
40. Brook, R.H., "Quality of Care Assessment: Policy Relevant Issues," *Pol. Sci.* 5:317, 1974.
41. Brook, R.; Avery, A.; Greenfield, S.; et al., *Quality of Medical Care Assessment Using Health Outcome Measures: An Overview of the Method*, prepared for the National Center for Health Services Research, Santa Monica, Calif.: RAND Corp., 1976.
42. Brooks, S.M., *McBurney's Point: The Story of Appendicitis*, New York: A.S. Barnes and Co., 1969.
43. Brown, B.W., and Hollander, M., *Statistics: A Biomedical Introduction*, New York: John Wiley and Sons, 1977.
44. Brown, C.J., "Deaths From Appendicitis," *Med. J. Aust.* 2:407, 1934.
45. Brown, S.S., "A Case Study of Medical Efficacy: Tonsillectomy" (manuscript), Washington, D.C.: National Academy of Sciences, Institute of Medicine, 1975.
46. Brownfield, R.L., and Ives, E.R., "Creating a Data Base for the Laboratory Universe," *Lab. Mgt.* 14:22, 1976. (1975 figures furnished by Mr. Brownfield in a personal communication.)
47. Brudnell, M.; Cox, B.S.; and Taylor, C.W., "The Management of Dysplasia Carcinoma in Situ and Microcarcinoma of the Cervix," *J. Obstet. Gynecol. Br. Comm.* 80:673, 1973.
48. Brunell, P.A., "Protection Against Varicella," *Pediatrics* 59:1, 1977.
49. Bunker, J.P. "Elective Hysterectomy: Pro and Con," *N. Eng. J. Med.* 295:264, 1976.
50. Bunker, J.P., "Surgical Manpower: A Comparison of Operations and Surgeons in the United States and in England and Wales," *N. Eng. J. Med.* 282:135, 1970.
51. Bunker, J.P.; Barnes, B.A.; Mosteller, F., eds., *Costs, Risks, and Benefits of Surgery*, New York: Oxford University Press, 1977.

52. Bunker, J.P., and Brown, B.W., "The Physician-Patient as an Informed Consumer of Surgical Services," *N. Eng. J. Med.* 290:1051, 1974.
53. Bunker, J.P.; Hinkley, D.; and McDermott, W.V., "Surgical Innovation and Its Evaluation," *Science* 200:937, 1978.
54. Bull, J.P., "The Historical Development of Clinical Therapeutic Trials," *J. Chron. Dis.* 218, September 1959.
55. Byar, D.; Simon, R.; Friedewald, W.; et al., "Randomized Clinical Trials," *N. Eng. J. Med.* 295:74, 1976.
56. Caldeyro-Barcia, R., et al., "Fetal Monitoring in Labor," in *Maternal and Child Health Practices: Problems, Resources and Methods of Delivery*, Montevideo, Uruguay: Latin American Center for Perinatology and Human Development, 1974 (est.).
57. Califano, J.A., "Remarks Before the Annual Meeting of the American Federation for Clinical Research," San Francisco, Calif., Apr. 29, 1978.
58. Carbone, P., "Lung Cancer: Perspectives and Prospects," *Ann. Intern. Med.* 83:93, 1975.
59. Carnegie-Mellon University, Department of Engineering and Public Policy, *Regulation of Orthopedic Surgical Implants: An Investigation of the Effects of the 1976 Medical Device Amendments*, Pittsburgh: Carnegie-Mellon University, Mar. 4, 1977.
60. Cassell, E.J., "The Case of Hypertension," manuscript prepared for the Commission on Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, June 1976.
61. Center for Development Technology, "A State of the Art Review of the Effects of Regulation on Technological Innovation in the Chemical and Allied Products Industries," presented to the National Science Foundation, February 1975.
62. "Cervical Cancer Screening Programs: The Walton Report," *Can. Med. Assn. J.* 114:2, 1974.
63. Cetrulo, C.L., and Freeman, R., "Problems and Risks of Fetal Monitoring," in *Risks in the Practice of Modern Obstetrics*, edited by S. Aladjem, St. Louis: C.V. Mosby Co., 1975.
64. Chalmers, T.C., "Settling the UGDP Controversy," *J. Am. Med. A.* 231:624, 1975.
65. Chalmers, T.; Block, J.; and Lee, S., "Controlled Studies in Clinical Cancer Research," *N. Eng. J. Med.* 287:75, 1972.
66. Chalmers, T.C.; Mazza, R.J.; Smith, H.; et al., "Evidence Favoring the Use of Anticoagulants in the Hospital Phase of Acute Myocardial Infarction," *N. Eng. J. Med.* 297:1091, 1977.
67. Charlson, M.E., and Feinstein, A.R., "The Auxometric Dimension: A New Method for Using Rate of Growth in Prognostic Staging of Breast Cancer," *J. Am. Med. A.* 228:180, 1974.
68. Christopherson, W.M., et al., "Cervical Cancer Control," *Cancer* 38:1357, 1976.
69. Cibils, L.A., "Clinical Significance of Fetal Heart Rate Patterns During Labor: I. Baseline Patterns," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125:290, 1976.
70. Clark, R.L.; Copeland, M.M.; Egan, R.L.; et al., "Reproducibility of the Technic of Mammography (Egan) for Cancer of the Breast," *Am. J. Surg.* 109:127, 1965.
71. Clymer, H.A., "The Economic and Regulatory Climate: U.S. and Overseas Trends," in *Drug Development and Marketing*, edited by R. Helms, Washington, D.C.: American Enterprise Institute, 1975.
72. Cochrane, A., *Effectiveness and Efficiency* (Nuffield Provincial Hospitals Trust), London: Burgess and Son, Ltd., 1972.
73. Cohen, L.S., "Coronary Artery Surgery: Past, Present, and Future," *Conn. Med.* 40:509, 1976.
74. Cohen, M., "Lung Cancer: A Status Report," *J. Natl. Canc. Inst.* 55:505, 1975.
75. Coldrey, E., "Five Years of Conservative Treatment of Acute Appendicitis," *J. Int. Coll. Surg.* 32:255, 1959.
76. Cole, P., "Epidemiology of Breast Cancer: An Overview," in *Report to the Profession: Breast Cancer*, Washington, D.C.: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1974.
77. Cole, P., remarks, a part of "Elective Hysterectomy: Pro and Con," *N. Eng. J. Med.* 295:264, 1976.
78. Cole, P., and Berlin, J., "Elective Hysterectomy" (manuscript), 1976.
79. Coleman, J.S.; Katz, E.; and Menzel, H., *Medical Innovation: A Diffusion Study*, Indianapolis, Ind.: Bobbs-Merrill, 1966.

• Bibliography

80. Collins, S.D.; Lehmann, J.L.; and Trantham, K., "Surgical Experience in Selected Areas of the United States," *Publ. Health Monogr.* (Vol. 38), 1956.
81. Colombo, F.; Shapiro, S.; Stone, D.; et al., *Epidemiological Evaluation of Drugs*, Amsterdam: Elsevier/North Holland Biomedical Press, 1977.
82. Committee on Biomedical Research in the Veterans Administration, *Biomedical Research in the Veterans Administration*, Washington, D.C.: National Research Council, 1977.
83. Comroe, J.H., "The Road From Research to New Diagnosis and Therapy," *Science* 200:931, 1978.
84. Condon, R.E., "Rational Use of Prophylactic Antibiotics in Gastrointestinal Surgery," *Surg. Cl. N.A.* 55:1309, 1975.
85. Cooper, J.D., *Decision-Making on the Efficacy and Safety of Drugs: Philosophy and Technology of Drug Assessment* (Vol. 1), Washington, D.C.: Interdisciplinary Communication Associates, Inc., 1971.
86. Cooper, J.D., *The Philosophy of Evidence*, Washington, D.C.: Interdisciplinary Communication Associates, Inc., 1972.
87. Coppelson, L.W., and Brown, B., "Estimates of the Screening Error Rate From the Observed Detection Rates in Repeated Cervical Cytology," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 119:953, 1974.
88. Cornfield, J., "Recent Methodological Contributions to Clinical Trials," *J. Am. Med. A.* 104(4):408, 1976.
89. Costan, B., et al., "Current Concepts of Leukemia and Lymphoma: Etiology, Pathogenesis, and Therapy," *Ann. Intern. Med.* 85:351, 1976.
90. Cousins, N., "Anatomy of an Illness (as Perceived by the Patient)," *N. Eng. J. Med.* 295:1458, 1976.
91. Cramer, D.W., "The Role of Cervical Cytology in the Declining Morbidity and Mortality of Cervical Cancer," *Cancer* 34:2018, 1974.
92. Crile, G., "Peritonitis of Appendiceal Origin Treated With Massive Doses of Penicillin," *Surg. Gynecol. Obstet.* 83:150, 1946.
93. Crile, G., and Fulton, J.R., "Appendicitis—With Emphasis on the Use of Penicillin," *U.S. Naval Med. Bull.* 45:464, 1945.
94. Cromwell, J.; Ginsburg, P.; Hamilton, D.; et al., *Incentives and Decisions Underlying Hospitals' Adoption and Utilization of Major Capital Equipment*, prepared for the National Center for Health Services Research, Boston: Abt Associates, 1975.
95. Culliton, B.J., "Breast Cancer: Second Thoughts About Routine Mammography," *Science* 193:55, 1976.
96. Curry, C.L., "Hypertension in the Black Population," paper presented at the meeting of the Institute of Medicine, Oct. 27, 1976.
97. Cutler, S.J., ed., *End Results in Cancer*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1968.
98. Davidson, S., ed., *PSRO Utilization and Audit in Patient Care*, St. Louis: The C.V. Mosby Co., 1976.
99. Desser, R., and Ulmann, J., "Risk of Severe Infection in Patients With Hodgkin's Disease of Lymphoma After Diagnostic Laparotomy and Splenectomy," *Ann. Intern. Med.* 77:143, 1972.
100. Detmer, D.E., and Tyson, T.J., "Delivery of Surgical Care: Inferences Based on Hospital Discharge Abstract Data," *Surg. Forum* 27:460, 1976.
101. DeVita, V., et al., "Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced Hodgkin's Disease," *Ann. Intern. Med.* 73:881, 1970.
102. Dickinson, L., "Evaluation of the Effectiveness of Cytologic Screening for Cervical Cancer: III. Cost-Benefit Analysis," *Mayo Clin. P.* 47:550, 1972.
103. Dodge, C.H., "Medical Devices: A Brief Review of Legislation and Issues Related to Regulation," Washington, D.C.: Congressional Research Service, Library of Congress, 1974.
104. Donahue, V.C., remarks, a part of "Elective Hysterectomy: Pro and Con." *N. Eng. J. Med.* 295:264, 1976.
105. Doresen, N., *Review Panel on New Drug Regulation*, Washington, D.C.: Department of Health, Education, and Welfare, May 1977.
106. Durant, K.R., et al., "Comparison of Treatment Policies in Inoperable Bronchial Carcinoma," *Lancet* 1:715, 1971.

107. Durant, R.E., "Treatment of Hodgkin's Disease: With What and By Whom," *Ann. Intern. Med.* 73:1033, 1970.
108. Ebert, R.V., "Anticoagulants in Acute Myocardial Infarction: Results of a Cooperative Clinical Trial," *J. Am. Med. A.* 225:724, 1973.
109. Ebert, R.V., "Use of Anticoagulants in Acute Myocardial Infarction," *Circulation* 45:903, 1972.
110. Edington, P.T.; Sibanda, J.; and Beard, R.W., "Influence on Clinical Practice of Routine Intrapartum Fetal Monitoring," *Brit. J. Prev. Soc. Med.* 3:341, 1975.
111. Edwards, A.E., and Hart, G.M., "Hyperbaric Oxygenation and the Cognitive Functioning of the Aged," *J. Am. Geriatr. Soc.* 22:376, 1974.
112. Effler, D.B., "Myocardial Revascularization: Current State of the Art," *Am. J. Cardiol.* 36:849, 1975.
113. Elstein, A.S., "Clinical Judgment: Psychological Research and Medical Practice," *Science* 194:696, 1976.
114. Everett, M.T.; Brogan, T.C.; and Nettleton, J., "The Place of Antibiotics in Colonic Surgery: A Clinical Study," *Brit. J. Surg.* 56:679, 1969.
115. Feinstein, A.R., "Clinical Biostatistics: XXV. A Survey of Statistical Procedures in General Medical Journals," *Clin. Pharmacol. Ther.* 15:97, 1974.
116. Fineberg, H.V.; Bauman, R.; and Sosman, M., "Computerized Cranial Tomography: Effect on Diagnostic and Therapeutic Plans," *J. Am. Med. A.* 238:224, 1977.
117. Fink, D.J., and Holleb, A.I., letter to project directors and coordinators of the Breast Cancer Detection Demonstration Projects, Aug. 23, 1976.
118. Fitz, R.H., "Perforating Inflammation of the Vermiform Appendix," *Trans. Assoc. Am. Phys.* p. 107, 1886.
119. Fletcher, J.C., "Prenatal Diagnosis: Ethical Issues," in *Encyclopedia of Bioethics* (in press).
120. Fowler, R., "Childhood Mortality From Acute Appendicitis: The Impact of Antibiotics," *Med. J. Aust.* 2:1001, 1971.
121. Fox, R.C., and Swazey, J.P., *The Courage to Fail*, Chicago: University of Chicago Press, 1974.
122. Franklin, B., "Some Account of the Success of Inoculation for the Smallpox in England and America," London: Printed by W. Strahan, 1759, from the Library of the U.S. Surgeon General's Office.
123. Franklin, W., and Lowell, F.C., "Unapproved Drugs in the Practice of Medicine," *N. Eng. J. Med.* 292:1075, 1975.
124. Frazier, H.S., and Hiatt, H.H., "Evaluation of Medical Practices," *Science* 200:875, 1978.
125. Friedson, E., *Doctoring Together: A Study of Professional Social Control*, New York: Elsevier, 1975.
126. Frohlich, E.D., "Hypertension 1973: Treatment—Why and How," *Ann. Intern. Med.* 78:717, 1973.
127. Fry, J., "Antibiotics in Acute Tonsillitis and Acute Otitis Media," *Br. Med. J.* 2:883, 1958.
128. Fuchs, F., and Riis, P., "Antenatal Sex Determination," *Nature* 177:330, 1956.
129. Fuchs, V.R., *Who Shall Live?*, New York: Basic Books, 1974.
130. Gaborn, H.A., and Stenchever, M.A., "Continuous Electronic Monitoring of Fetal Heart Rate During Labor," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 115:919, 1973.
131. Gassner, C.B., and Ledger, W.J., "The Relationship of Hospital-Acquired Maternal Infection to Invasive Intrapartum Monitoring Techniques," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:33, 1976.
132. Gaus, C.R., testimony of the Social Security Administration before the President's Biomedical Research Panel, Sept. 29, 1975.
133. Gehan, E., and Freireich, E., "Nonrandomized Control in Cancer Clinical Trials," *N. Eng. J. Med.* 290:198, 1974.
134. Gershon, A., "Varicella-Zoster Virus Infection," prepared for the Institute of Allergy and Infectious Disease, Acute Viral Infections Panel, Virology Task Force, November 1976.
135. Gibbs, R.S.; Istea, H.M.; and Read, J.A., "The Effect of Internal Fetal Monitoring on Maternal Infection Following Cesarean Section," *Obstet. Gyn.* 48:653, 1976.
136. Gibson, R.M., and Mueller, M.S., "National Health Expenditure Highlights, Fiscal Year 1976," *Research and Statistics Note No. 27*, Social Security Administration, Dec. 22, 1976.

137. Gifford, R.H., and Feinstein, A.R., "A Critique of Methodology in Studies of Anticoagulant Therapy for Acute Myocardial Infarction," *N. Eng. J. Med.* 280:351, 1969.
138. Gilbert, J.P.; McPeck, B.; and Mosteller, F., "Progress in Surgery and Anesthesia: An Evaluation of Innovative Therapy" (manuscript), 1976.
139. Gilmore, O.J.A.; Brodribb, A.J.; Browett, J.P.; et al., "Appendicitis and Mimicking Conditions," *Lancet* 2:421, 1975.
140. Godber, G., "Constraints Upon the Application of Medical Advances," *Proc. Roy. Soc. Med.* 67:1274, 1974.
141. Goldberg, C., "The 'Conservative' Approach in Surgical Decisions and Intervention: Evidence of Its Successfulness and the Implications for Health Care Delivery Systems," Portland, Oreg.: Kaiser Hospital (unpublished).
142. Goldberg, S.C., et al., "Prediction of Relapse in Schizophrenic Outpatients Treated by Drug and Psychotherapy," *Arch. G. Psyc.* 34:171, 1977.
143. Goldfarb, A.I.; Hochstadt, N.J.; Jacobson, J.H.; et al., "Hyperbaric Oxygen Treatment of Organic Mental Syndrome in Aged Persons," *J. Gerontol.* 27:212, 1972.
144. Goldhaber, S.Z.; Bloom, B.S.; Sugarbaker, P.H.; et al., "Effects of the Fiberoptic Laparoscope and Colonoscope on Morbidity and Cost," *Ann. Surg.* 179:160, 1974.
145. Goodlin, R.C., and Haesslein, H.C., "When Is It Fetal Distress?," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 128:440, 1977.
146. Gordon, G., and Fisher, G.L., eds., *The Diffusion of Medical Technology*, Cambridge, Mass.: Ballinger Publishing Co., 1975.
147. Gordon, R.S., "Clinical Trials," *N. Eng. J. Med.* 298(7):400, 1978.
148. Grace, N.E.; Muench, H.; and Chalmers, T.C., "The Present State of Shunts for Portal Hypertension in Cirrhosis," *Gastroent.* 50:684, 1966.
149. Green, L.W.; Levine, D.M.; and Deeds, S., "Clinical Trials of Health Education for Hypertensive Outpatients: Design and Baseline Data," *Prev. Med.* 4:417, 1975.
150. Greene, A.G., "Technology and Social Values," in *The Management of Health Care*, edited by W.J. Abernathy, et al., Cambridge, Mass.: Ballinger Publishing Co., 1974.
151. Greenberg, B.G., "Conduct of Cooperative Field and Clinical Trials," *Am. Statistn.* 13:13, June 1959.
152. Griner, P.F., "Treatment of Acute Pulmonary Edema: Conventional or Intensive Care?" *Ann. Intern. Med.* 77:501, 1972.
153. Grosse, R.N., "Cost-Benefit Analysis of Health Service," *Ann. Am. Acad. Polit. Soc. Sci.* 399:89, 1972.
154. Gunby, P., "Meeting Reveals Growing Caution About 'Routine' Thyroidectomies," *J. Am. Med. A.* 236:2477, 1976.
155. Guzick, D.S., "Efficacy of Screening for Cervical Cancer: A Review," *Am. J. Publ. Health* 68:125, 1978.
156. *Gypsona Technique*, Hull, England: T.J. Smith and Neshew, Ltd., 1953.
157. Hammand, K.R., and Adelman, L., "Science, Values and Human Judgment," *Science* 194:389, 1976.
158. Haverkamp, A.D., address to the 25th Annual National Health Forum, New York, N.Y., Mar. 23, 1977.
159. Haverkamp, A.D.; Orleans, M.; and Murphy, J.R., "The Differential Effects of Fetal Monitoring on Mothers and Infants," paper presented before the American Public Health Association, Oct. 31, 1977.
160. Haverkamp, A.D.; Thompson, H.E.; McFee, J.G.; et al., "The Evaluation of Continuous Fetal Heart Rate Monitoring in High-Risk Pregnancy," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 125:310, 1976.
161. Hellman, S., "Current Studies in Hodgkin's Disease," *N. Eng. J. Med.* 290:894, 1974.
162. Hiatt, H.H. "Protecting the Medical Commons: Who Is Responsible?" *N. Eng. J. Med.* 293:235, 1975.
163. Hill, A.B., "The Clinical Trial," *N. Eng. J. Med.* 247:113, 1952.
164. Hill, A.B., *Principles of Medical Statistics*, New York: Oxford University Press, 1971.
165. Hill, A.B., *Statistical Methods in Clinical and Preventive Medicine*, London: E. & S. Livingston, Ltd., 1962.

166. Hogarty, G.E., et al., "Drug and Soteriotherapy in the Aftercare of Schizophrenic Patients," *Arch. G. Psyc.* 31:603, 1974.
167. Hoekelman, R.A., "Infectious Illness During the First Year of Life," *Pediatrics* 59:119, 1977.
168. Hochuli, E.; Eberhard, J.; and Dubler, O., "The Effect of Modern Intensive Monitoring in Obstetrics on Infant Mortality and the Incidence of Hypoxia and Acidosis," *J. Perinat. Med.* 4:78, 1976.
169. Hon, E.H., and Petrie, R.H., "Clinical Value of Fetal Heart Rate Monitoring," *Clin. Obstet. Gynecol.* 18:1, 1975.
170. Horn, J.S., *Away With All Pests*, New York: Modern Reader, 1969.
171. Howie, J.G.R., "Death From Appendicitis and Appendectomy," *Lancet* 1:1334, 1966.
172. Howie, V.M., and Ploussard, J.H., "Efficacy of Fixed Combination Separate Components in Otitis Media," *Clin. Ped.* 11(4):214, 1972.
173. Hughey, M.J.; Lapata, R.E.; McElin, T.W.; et al., "The Effect of Fetal Monitoring on the Incidence of Cesarean Section," *Obstet. Gyn.* 49:513, 1977.
174. Humber, J.M., and Almeder, R.F., eds., *Biomedical Ethics and the Law*, New York: Plenum Press, 1976.
175. Husain, O.A.N., "Quality Control in Cytological Screening for Cervical Cancer," *Tumori* 62:303, 1976.
176. Iglehart, J.K., "Probing Not Only the Cause of Disease But the Effects of Research," *Natl. Jour.* p. 142, Jan. 22, 1977.
177. Imai, Y., "Hyperbaric Oxygen (OHP) Therapy in Memory Disturbances," in *Fifth International Hyperbaric Conference* (Vol. 1), edited by W.G. Trapp, et al., Burnaby, Canada: Simon Fraser University Press, 1974.
178. Ingelfinger, F.J.; Ebert, R.V.; Finland, M.; et al., *Controversy in Internal Medicine*, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1974.
179. Institute of Medicine, "The Efficacy of Medical Care: A Review of Current Evidence on Major Procedures" (unfunded grant proposal), Washington, D.C.: National Academy of Sciences, 1975.
180. Jacobs, E.A.; Alvis, H.J.; and Small, S.M., "Hyperoxygenation: A Central Nervous System Activator?" *J. Geriatr. Psyc.* 5:107, 1972.
181. Jacobs, E.A.; Winter, P.M.; Alvis, H.J.; et al., "Hyperoxygenation Effects on Cognitive Functioning in the Aged," *N. Eng. J. Med.* 281:753, 1969.
182. James, L.W.; Bowe, E.T.; and Rey, H.R., "The Status of Fetal Monitoring in Decision Making in Patient Management," in *Controversy in Obstetrics and Gynecology* (Vol. II), edited by D.E. Reid and C.D. Christian, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1974.
183. Jennings, J.E.; Burger, H.E.; and Jacobi, M., "Acute Appendicitis," *Arch. Surg.* 44:896, 1942.
184. Jergens, M.E.; Morgan, M.R.; and McElroy, C.E., "The Use of Skull and Cervical Spine Radiography in the Evaluation of the Injured Patient" (manuscript).
185. Jones, O.H., "Cesarean Section in Presentday Obstetrics," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:521, 1976.
186. Juhl, E.; Christensen, E.; and Tygstrup, N., "The Epidemiology of Gastrointestinal Randomized Clinical Trials," *N. Eng. J. Med.* 296:20, 1977.
187. Kaluzny, A.D., "Innovation in Health Services, Theoretical Framework and Review of Research," *Health Serv. Res.* 9:101, 1974.
188. Kaplan, H.S., "The Management of Hodgkin's Disease," *Cancer* 36(Suppl.):796, 1975.
189. Karch, F.E., and Lasagna, L., "Adverse Drug Reactions: A Critical Review," *J. Am. Med. A.* 234:1236, 1975.
190. Kelly, K.M.; Madden, D.A.; Arcarese, J.S.; et al., "The Utilization and Efficacy of Pelvimetry," *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* 125:66, 1975.
191. Kennedy, D., "Animal Testing and Human Risk," paper presented before the Writers' Seminar, American Cancer Society, Houston, Tex., Apr. 1, 1978.
192. Kennedy, D., "Creative Tension: FDA and Medicine," *N. Eng. J. Med.* 298(15):846, 1978.
193. Kern, W.H., and Zivolich, M.R., "The Accuracy and Consistency of the Cytologic Classification of Squamous Lesions of the Uterine Cervix," *Acta Cytol.* 21:519, 1977.

• Bibliography

194. Kimball, A.W., "Discussion of 'Recent Methodological Contributions to Clinical Trials'," *Am. J. Epidem.* 104(4):422, 1976.
195. Kisch, A.I., et al., "An Epidemiologic Approach to the Study of the Incidence of Surgical Procedures," *Med. Care* 7:471, 1969.
196. Klarman, H.E.; Francis, J.; and Rosenthal, G.D., "Cost Effectiveness Analysis Applied to the Treatment of Chronic Renal Disease," *Med. Care* 6:48, 1968.
197. Kloster, F.; Kremkau, L.; Rahimtoola, S.; et al., "Prospective Randomized Study of Coronary Bypass Surgery for Chronic Stable Angina," *Circulation* 52(Suppl. II):90, 1975.
198. Knatterud, G.L.; Meinert, C.L.; Klimt, C.R.; et al., "Effects of Hypoglycemic Agents on Vascular Complications in Patients With Adult-Onset Diabetes," *J. Am. Med. A.* 217:777, 1971.
199. Knox, E.G., "Cervical Cancer," in *Screening in Medical Care* (Nuffield Provincial Hospitals Trust), London: Oxford University Press, 1968.
200. Kolata, B.B., "Coronary Bypass Surgery: Debate Over Its Benefits," *Science* 194:1263, 1976.
201. Koran, L., "The Reliability of Clinical Methods, Data, and Judgments" (Part 1 of 2), *N. Eng. J. Med.* 293(13):642, 1975.
202. Koran, L., "The Reliability of Clinical Methods, Data, and Judgments" (Part 2 of 2), *N. Eng. J. Med.* 293:695, 1975.
203. Krause, E.A., *Power and Illness*, New York: Elsevier, 1977.
204. Kristein, M.M., "Economic Issues in Health Maintenance," *Prev. Med.* (in press).
205. Lacher, M., "Long Survival in Hodgkin's Disease," *Ann. Intern. Med.* 70:7, 1969.
206. Lambourne, A., and Lederer, H., "Effects of Observer Variation in Population Screening for Cervical Carcinoma," *J. Clin. Path.* 26:564, 1973.
207. Lampert, R.P.; Robinson, D.S.; and Soyka, L.F., "A Critical Look at Oral Decongestants," *Pediatrics* 55:550, 1975.
208. Ledger, W.J.; Norman, H.; Gee, C; et al., "Bacteremia on an Obstetric-Gynecologic Service," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 121: 205, 1975.
209. Lee, W.K., and Baggish, M.S., "The Effect of Unselected Intrapartum Fetal Monitoring," *Obstet. Gyn.* 47:516, 1976.
210. Lelah, T., and Brook, R.H., "Ischemic Heart Disease: Assessing the Quality of Medical Care Using Short-Term Outcome Measures," in *Quality of Medical Care Assessment Using Outcome Measures: Eight Disease-Specific Applications*, edited by A.D. Avery, et al., Santa Monica, Calif.: RAND Corp., 1976.
211. Lembcke, P.A., "Measuring the Quality of Medical Care Through Vital Statistics Based on Hospital Service Areas: 1. Comparative Study of Appendectomy Rates," *Am. J. Publ. Health* 42:276, 1952.
212. Lesnick, G.J., "Detection of Breast Cancer in Young Women," *J. Am. Med. A.* 237:967, 1977.
213. Lewis, B., National Cancer Institute, National Institutes of Health, personal communication, June 1978.
214. Lewis, C.E., "Variations in the Incidence of Surgery," *N. Eng. J. Med.* 281:880, 1969.
215. Li, M.C., and Ross, S.T., "Chemoprophylaxis for Patients With Colorectal Cancer: Prospective Study With Five-Year Follow-Up," *J. Am. Med. A.* 235:2825, 1976.
216. Ling, W.; Charuvastra, V.C.; Kaim, S.C.; et al., "Methadyl Acetate and Methadone as Maintenance Treatment for Heroin Addicts," *Arch. G. Psyc.* 33:709, 1976.
217. Loew, C.R., "Breast Cancer," in *Screening in Medical Care* (Nuffield Provincial Hospitals Trust), London: Oxford University Press, 1968.
218. Lowrance, W., *Of Acceptable Risk*, Los Altos, Calif.: William Kaufmann, Inc., 1976.
219. Lubic, R.W., "Fetal Electronic Monitoring vs. Home Delivery" (manuscript), Mar. 23, 1977.
220. Lusted, L.B., et al., "Evaluating the Efficacy of Radiologic Procedures by Bayesian Methods: A Progress Report," in *Models in Metrics for Decision Makers*, edited by K. Snapper, Washington, D.C.: Information Resources Press (in press).
221. Lyon, J.L., and Gardner, J.W., "The Rising Frequency of Hysterectomy: Its Effects on Uterine Cancer Rates," *Am. J. Epidem.* 105:439, 1977.

222. MacGregor, J.E., "Evaluation of Mass Screening Programs for Cervical Cancer in N.E. Scotland," *Tumori* 62:287, 1976.
223. McDermott, W., "Evaluating the Physician and His Technology," *Daedalus*, p. 135, Winter 1977.
224. McKeown, T., "Validation of Screening Procedures," in *Screening in Medical Care*, (Nuffield Provincial Hospitals Trust) London: Oxford University Press, 1968.
225. McKeown, T., and Knox, E.G., "The Framework Required for Validation of Prescriptive Screening," in *Screening in Medical Care*, (Nuffield Provincial Hospitals Trust) London: Oxford University Press, 1968.
226. McNeil, B.J., et al., "Cost Effectiveness Calculations in the Diagnosis and Treatment of Hypertensive Renovascular Disease," *N. Eng. J. Med.* 293:221, 1975.
227. McPhee, B.; Gilbert, J.P.; and Mosteller, F., "The End Result: Quality of Life," in *Costs, Risks, and Benefits of Surgery*, edited by J.P. Bunker, et al., New York: Oxford University Press, 1977.
228. McPherson, K., and Fox, M.S., "Treatment of Breast Cancer," in *Costs, Risks, and Benefits of Surgery*, edited by J.P. Bunker, et al., New York: Oxford University Press, 1977.
229. Macri, J.N.; Weiss, R.R.; Tillit, R.; et al., "Prenatal Diagnosis of Neural Tube Defects," *J. Am. Med. A.* 236:1251, 1976.
230. Magee, R.B.; Stowell, J.M.; and Macduffee, R.C., "Appendicitis: An Analysis of 2,117 Cases Treated Surgically in a Community Hospital During a Period of 20 Years," *Penn. Med.* 70:47, 1967.
231. Majerus, K.M., "Amniocentesis: Update 1976" (manuscript), prepared for the President's Committee on Mental Retardation.
232. Marx, J.L., "Hypertension: A Complex Disease With Complex Causes," *Science* 194:821, 1976.
233. Mather, H.G.; Pearson, N.G.; Read, K.L.Q.; et al., "Acute Myocardial Infarction: Home and Hospital Treatment," *Brit. Med. J.* 3:334, 1971.
234. Mathier, V.W., "Surgical Treatment for Stable Angina Pectoris: Prospective Randomized Study," *N. Eng. J. Med.* 292:709, 1975.
235. Mathur, V.S., and Guinn, G.A., "Prospective Randomized Study of Coronary Bypass Surgery in Stable Angina," *Circulation* 52(Suppl. 1):133, 1975.
236. Maugh, T.H., "Diabetes Therapy: Can New Techniques Halt Complications?" *Science* 190:1281, 1975.
237. Mausner, J.S., and Bahn, A.K., *Epidemiology*, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1974.
238. Mazzi, E.; Herrera, A.; and Bergman, M., "Prevention of Scalp Abscesses Secondary to Fetal Scalp Monitoring," *J. Ped.* 90:664, 1977.
239. "Meniere's Disease: Placebo Surgery Seems Effective," *Medical World News* 19(17):33, 1978.
240. Miles, R., *The Department of HEW*, New York: Praeger Publishers, Inc., 1974.
241. Miller, A.B.; Lindsay, J.; and Hill, G.S., "Mortality From Cancer of the Uterus in Canada and Its Relationship to Screening for Cancer of the Cervix," *Int. J. Cancer* 17:600, 1976.
242. Miller, H., *Medicine and Society*, London: Oxford University Press, 1975.
243. Miller, R.R., "Drug Surveillance Utilizing Epidemiologic Methods," *Amer. J. Hosp. Pharm.* 30:584, 1973.
244. Miller, R.R., and Greenblatt, D.J., eds., *Drug Effects in Hospitalized Patients*, New York: John Wiley and Sons, 1976.
245. Milunsky, A., "Current Concepts in Genetics: Prenatal Diagnosis of Genetic Disorders," *N. Eng. J. Med.* 295:377, 1976.
246. Monro, J.K., "The History of Plaster of Paris in the Treatment of Fractures," *Br. J. Surg.* 23:258, 1932.
247. Moore, M.R.; Bull, J.M.; Jones, S.E.; et al., "Sequential Radiotherapy and Chemotherapy in the Treatment of Hodgkin's Disease," *Ann. Intern. Med.* 77:1, 1972.
248. Moskowitz, M.; Milbrath, J.; Gartside, P.; et al., "Lack of Efficacy of Thermography as a Screening Tool for Minimal and Stage I Breast Cancer," *N. Eng. J. Med.* 295:249, 1976.
249. Mosteller, F., Harvard University, personal communication, May 17, 1977.
250. National Academy of Sciences, "Medical Technology and the Health Care System: A Study of Equipment-Embodied Technology—Draft" (manuscript), February 1978.

• Bibliography

251. National Academy of Sciences—National Research Council, "Postoperative Wound Infection: The Influence of Ultraviolet Irradiation of the Operating Room and of Various Other Factors," *Ann. Surg.* 160(Suppl.):1, 1964.
252. Neufeld, H.; Weinerman, B.H.; and Kemel, S., "Secondary Malignant Neoplasms in Patients With Hodgkin's Disease," *J. Am. Med. A.* 239(23):2470, 1978.
253. Neuhauser, D., and Jonsson, E., "Managerial Response to New Health Care Technology: Coronary Artery Bypass Surgery," in *The Management of Health Care*, edited by W.A. Abernathy, et al., Cambridge, Mass.: Ballinger Publishing Co., 1974.
254. Neuhauser, D., and Lewicki, A.M., "What Do We Gain From the Sixth Stool Guaiac?" *N. Eng. J. Med.* 293:226, 1975.
255. Neutra, R., "Indications for the Surgical Treatment of Suspected Acute Appendicitis: A Cost-Effectiveness Approach," in *Costs, Risks, and Benefits of Surgery*, edited by J.P. Bunker, et al., London: Oxford University Press, 1977.
256. Neutra, R.; Fienberg, S.E.; and Friedman, E., "The Impact of Fetal Monitoring on Neonatal Death," paper presented before the American Public Health Association, Oct. 31, 1977.
257. The NICHD National Registry for Amniocentesis Study Group, "Mid-Trimester Amniocentesis for Prenatal Diagnosis: Safety and Accuracy," *J. Am. Med. A.* 236:1471, 1976.
258. Nichols, R.L.; Broido, P.; Condon, R.E.; et al., "Effect of Preoperative Neomycin-Erythromycin Intestinal Preparation on the Incidence of Infectious Complications Following Colon Surgery," *Ann. Surg.* 178:453, 1964.
259. Notman, M.R., remarks, a part of "Elective Hysterectomy: Pro and Con," *N. Eng. J. Med.* 295:266, 1976.
260. Office of Management and Budget, Executive Office of the President, *Special Analyses, Budget of the United States Government, Fiscal Year 1977*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, p. 199, p. 213, 1976.
261. Page, I.H., "Egregious Errors in the Management of Hypertension," *J. Am. Med. A.* 236:2621, 1976.
262. Pakter, J., and Nelson, F., "Factors in the Unprecedented Decline in Infant Mortality in New York City," *Bull. N.Y. Acad. Med.* 50:839, 1974.
263. Paradise, J.L., "Pittsburgh Tonsillectomy and Adenoidectomy Study: Differences From Earlier Studies and Problems and Execution," *Ann. Oto. Rhinol. Laryngol.* 84:15, 1975.
264. Paradise, J.L., "Why T and A Remains Moot," *Pediatrics* 49:648, 1972.
265. Paradise, J.L., and Bluestone, C.D., "Toward Rational Indications for Tonsil and Adenoid Surgery," *Hosp. Practice* 11:79, 1976.
266. Paradise, J.L., et al., "History of Recurrent Sore Throat as an Indication for Tonsillectomy," *N. Eng. J. Med.* 298:409, 1978.
267. Paul, R.H., "Intrapartum Fetal Monitoring: Current Status and the Future," *Obstet. Gynecol. Surv.* 28:453, 1973.
268. Paul, R.H., and Hon, E.H., "Clinical Fetal Monitoring: A Survey of Current Usage," *Obstet. Gyn.* 37:779, 1971.
269. Paul, R.H.; Huey, J.R.; and Yeager, C.F., "Clinical Fetal Monitoring: Its Effect on Cesarean Section Rate and Perinatal Mortality—Five-Year Trends," *Postgr. Med.* 61:160, 1977.
270. Peltier, H.C., "Clinical Trials of Drugs From the Viewpoint of the Pharmaceutical Industry," *Clin. Pharmacol. Ther.* 18(52):637, 1975.
271. Perrin, J.M.; Charney, E.; MacWhinney, J.B.; et al., "Sulfisoxazole as Chemoprophylaxis for Recurrent Otitis Media," *N. Eng. J. Med.* 291:664, 1974.
272. Perrott, G.S., "The Federal Employees Health Benefits Program," Washington, D.C.: Dept. of Health, Education, and Welfare, 1971.
273. Perry, S., "Hodgkin's Disease: Combined Clinical Staff Conference at the National Institutes of Health," *Ann. Intern. Med.* 67:424, 1967.
274. Phillips, L.A., *Comparative Evaluation of the Effect of a High Yield Criteria List Upon Skull Radiography Utilization in Emergency Rooms*, Washington, D.C.: Dept. of Health, Education, and Welfare, Bureau of Radiological Health, 1977.

275. Policy Research Incorporated, *The Final Report: A Comprehensive Study of the Ethical, Legal, and Social Implications of Advances in Biomedical and Behavioral Research and Technology*, prepared for the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, Feb. 25, 1977.
276. Popper, K.R., *The Logic of Scientific Discovery*, New York: Basic Books, Inc., 1959.
277. Prahalad, C.K., and Abernathy, W.J., "A Strategy Approach to the Management of Technology in the Health System," in *The Management of Health Care*, edited by W.J. Abernathy, et al., Cambridge, Mass.: Ballinger Publishing Co., 1974.
278. The President's Commission on Federal Statistics, *Federal Statistics (Vol. II)*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1971.
279. Preston, T.A., *Coronary Artery Surgery: A Critical Review*, New York: Raven Press, 1977.
280. Quilligan, E.J., and Freeman, R.K., "The Status of Fetal Monitoring in Decision Making in Patient Management," in *Controversy in Obstetrics and Gynecology (Vol. II)*, edited by D.E. Reid and C.D. Christian, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1974.
281. Quilligan, E.J., and Paul, R.H., "Fetal Monitoring: Is It Worth It?" *Obstet. Gynecol.* 45:96, 1975.
282. Raskin, A.; Gershon, S.; Crook, T.H.; et al., "The Effects of Hyperbaric and Normobaric Oxygen on Cognitive Impairment in the Elderly," *Arch. G. Psyc.* 35:50, 1978.
283. Renou, P., et al., "Controlled Trial of Fetal Intensive Care," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 126:470, 1976.
284. "Report of the Committee for the Assessment of Biometric Aspects of Controlled Trials of Hypoglycemic Agents," *J. Am. Med. A.* 231:583, 1975.
285. "Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: A Cooperative Study," *J. Am. Med. A.* 237:255, 1977.
286. Rhoads, G.A.; Kagan, A.; and Yang, K., "Usefulness of Community Surveillance for the Ascertainment of Coronary Heart Disease and Stroke," *Int. J. Epidemiol.* 4:265, 1975.
287. Richmond, J.B., testimony before the Subcommittee on Health and Scientific Research, Committee on Human Resources, U.S. Senate, Feb. 7, 1978.
288. Roberts, F., and Shopfner, C.E., "Plain Skull Roentgenograms in Children With Head Trauma," *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nuc. Med.* 114:30, 1972.
289. Rogers, E.M., and Shoemaker, F.F., *Communication of Innovations: A Cross-Cultural Approach*, New York: The Free Press, 1971.
290. Roll, G.F., *Of Politics and Drug Regulation*, Rochester, N.Y.: Center for the Study of Drug Development, 1977.
291. Rosenberg, I.L., et al., "Preparation of the Intestine in Patients Undergoing Major Large-Bowel Surgery, Mainly for Neoplasms of the Colon and Rectum," *Brit. J. Surg.* 58:266, 1971.
292. Ross, R.S., "Ischemic Heart Disease: An Overview," *Am. J. Cardiol.* 36:486, 1975.
293. Ruffin, J.M.; Grizzle, J.E.; Hightower, N.C.; et al., "A Cooperative Double-Blind Evaluation of Gastric Freezing in the Treatment of Duodenal Ulcer," *N. Eng. J. Med.* 281:16, 1969.
294. Russell, L.B., "Making Rational Decisions About Medical Technology," presented at the American Medical Association's National Commission of the Cost of Medical Care, Chicago, Ill., Nov. 23, 1976.
295. Sackett, D.L., "Screening for Early Detection of Disease: To What Purpose?" *Bull. N.Y. Acad. Med.* 51:39, 1975.
296. Sandmire, H.F., et al., "Experience With 40,000 Papanicolaou Smears," *Obstet. Gyn.* 48:56, 1976.
297. Schein, P.S.; Davis, R.D.; Carter, S.; et al., "Commentary: The Evaluation of Anticancer Drugs in Dogs and Monkeys for the Prediction of Qualitative Toxicities in Man," *Clin. Pharmacol & Ther.* 11(1):3, 1970.
298. Schmidt, A.M., testimony before the Subcommittee on Health, Committee on Labor and Public Welfare, U.S. Senate, Sept. 25, 1974.
299. Schoenbaum, S.C.; Hyde, J.N., Jr.; Bartoshesky, L.; et al., "Benefit-Cost Analysis of Rubella Vaccination Policy," *N. Eng. J. Med.* 294:306, 1976.
300. Schor, S., and Karten, L., "Statistical Evaluation of Medical Manuscripts," *J. Am. Med. A.* 195:1123, 1966.
301. Schroeder, S.A.; Schlittman, A.; and Premine, T.E., "Variation Among Physicians in Use of Laboratory Tests: Relation to Quality of Care," *Med. Care* 12:709, 1974.

• Bibliography

302. Schwartzman, D., "Pharmaceutical R&D Expenditures and Rates of Return," in *Drug Development and Marketing*, edited by R. Helms, Washington, D.C.: American Enterprise Institute, 1975.
303. Seeff, L.B.; Zimmerman, H.J.; Wright, E.C.; et al., "A Randomized, Double-Blind Controlled Trial of the Efficacy of Immune Serum Globulin for the Prevention of Post-Transfusion Hepatitis," *Gastroent.* 72:111, 1977.
304. Seidman, H., *Cancer of the Breast: Statistical and Epidemiological Data*, New York: American Cancer Society, 1972.
305. Seidman, H.; Silverberg, E.; and Holleb, A.I., "A Statistical Comparison of Black and White Populations," *Ca—A Cancer Journal for Clinicians* 26:2, 1976.
306. Selden, R.; Neill, W.A.; Ritzman, L.W., et al., "Medical vs. Surgical Therapy for Acute Coronary Insufficiency," *N. Eng. J. Med.* 293:1329, 1975.
307. Sellwood, R.A.; Burn, J.J.; Waterworth, P.M.; et al., "A Second Clinical Trial To Compare Two Methods for Preoperative Preparation of the Large Bowel," *Brit. J. Surg.* 56:610, 1969.
308. Seybolt, J.F., and Johnson, W.D., "Cervical Cyto-Diagnostic Problems: A Survey," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 109:1089, 1971.
309. Shafer, D.M., "Vitrectomy," *N. Eng. J. Med.* 295:836, 1976.
310. Shapiro, S., "Current Observations From a Test of the Efficacy of Breast Cancer Screening and Their Implications," *Cancer* (in press).
311. Shapiro, S., "End Result Measurements of Quality of Medical Care," *Milbank Mem. Fund Q.* 45:7, 1967.
312. Shapiro, S., quoted in ref. 383, p. 2.
313. Shapiro, S.; Strax, P.; and Venet, L., "Periodic Breast Cancer Screening in Reducing Mortality From Breast Cancer," *J. Am. Med. A.* 215:1777, 1971.
314. Shenker, L.; Post, R.C.; and Seiler, J.S., "Routine Electronic Monitoring of Fetal Heart Rate and Uterine Activity During Labor," *Obstet. Gyn.* 46:185, 1975.
315. Shepherd, J.A., "Acute Appendicitis: A Historical Survey," *Lancet* 2:299, 1954.
316. Shryock, R.H., *The Development of Modern Medicine*, New York: Hafner Publishing Co., 1969.
317. Shurin, P.A., "Antibacterial Therapy and Middle Ear Effusions," *Ann. Oto. Rhinol. Laryngol.* 85(2)(Suppl. 25):250, 1976.
318. Simpson, N.E., et al., "Prenatal Diagnosis of Genetic Disease in Canada: Report of a Collaborative Study," *Can. Med. Assn. J.* 115:739, 1976.
319. Smits, H.L., Health Care Financing Administration, personal communication, July 17, 1978.
320. Sowton, E.; Hendrix, G.; and Roy, P., "Ten-Year Survey of Treatment With Implanted Cardiac Pacer-maker," *Brit. Med. J.* 3:155, 1974.
321. Spriggs, A.I., "Follow-Up of Untreated Carcinoma-in-Situ of Cervix Uteri," *Lancet* 2:599, 1971.
322. Staquet, M., ed., *The Design of Clinical Trials in Cancer Therapy*, Mt. Kisco, N.Y.: Futura Publishing Co., Inc., 1972.
323. Stein, Z.; Susser, M.; and Guterman, A., "Screening Programme for Prevention of Down's Syndrome," *Lancet*, 1:305, 1973.
324. Stern, E., et al., "Pap' Testing and Hysterectomy Prevalence: A Survey of Communities With High and Low Cervical Cancer Rates," *Am. J. Epidem.* 106:296, 1977.
325. Stern, E., and Neely, P.M., "Carcinoma and Dysplasia of the Cervix: A Comparison of Rates for New and Retiring Population," *Acta Cytol.* 7:357, 1963.
326. Stone, H.H., presentation to the Southeastern Surgical Congress, Bal Harbour, Fla., 1977.
327. Stookey, R.A., and Rosen, M.G., "The Status of Fetal Monitoring in Decision Making in Patient Management: Fetal Monitoring During Labor," in *Controversy in Obstetrics and Gynecology*, Philadelphia: W.B. Saunders Co., 1974.
328. Stool, S.E., and Mast, W.R., "Tonsillectomies and Adenoidectomies: Are They Really Necessary?," *Bol. Assoc. Med. P.R.* 65:71, 1973.
329. Strum, S., and Rappaport, H., "The Persistence of Hodgkin's Disease in Long-Term Survivors," *Am. J. Med.* 51:222, 1971.

330. "A Survey of Opportunities and Need in Research on Digestive Diseases," *Gastroenterology*, 69:1165, 1975.
331. Swartz, H.A., and Reichling, B.A., "The Risks of Mammograms," *J. Am. Med. A.* 237:965, 1977.
332. Swazey, J., "The Efficacy of Medical Procedures: Controls by Physicians," background paper for the Office of Technology Assessment Study of Efficacy of Medical Procedures, January 1977.
333. Swazey, J.P., and Fox, R.C., "The Clinical Moratorium: A Case Study of Mitral Valve Surgery," in *Experimentation With Human Subjects*, edited by P.A. Freund. New York: George Braziller, 1969.
334. Swazey, J.P.; Klerman, G.L.; and Neville, R., "Regulatory Models for Therapeutic Innovations: Surgery and Drugs," prepared for the National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research, 1976.
335. Tancredi, L.R., "The Ethics Quagmire and Random Clinical Trials," *Inquiry* XII:171, 1975.
336. Tchilinguirian, N.G., "Fetal Monitoring in High-Risk Pregnancy," *Clin. Obstet. Gynecol.* 16:329, 1973.
337. Thomas, L., *The Lives of a Cell*, New York: Viking Press, 1974.
338. Thompson, H.W.; McFee, J.G.; Haverkamp, A.D.; et al., "Factors Contributing to Improved Maternal Care and Fetal Outcome in a Medium-Sized City-County Hospital," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 116:229, 1973.
339. Thompson, L.W.; Davis, G.C.; Obrist, W.; et al., "Effects of Hyperbaric Oxygen on Behavioral and Physiological Measures in Elderly Demented Patients," *J. Gerontol.* 31:23, 1976.
340. Thorn, J.B.; Russell, E.M.; MacGregor, J.E.; et al., "Costs of Detecting and Treating Cancer of the Uterine Cervix in Northeast Scotland in 1971," *Lancet* 1:674, 1975.
341. Thrall, R.M., and Cardus, D., "Benefit-Cost and Cost-Effectiveness Analyses in Rehabilitation Research Programs," *Met. Inf. Med.* 12:147, 1974.
342. Tukey, J.W., "Some Thoughts on Clinical Trials, Especially Problems of Multiplicity," *Science* 198:679, 1977.
343. Turchin, V.F., *The Phenomenon of Science*. New York: Columbia University Press, 1977.
344. Tutera, G., and Newman, R.L., "Fetal Monitoring: Its Effect on the Perinatal Mortality and Cesarean Section Rates and Its Complications," *Am. J. Obstet. Gynecol.* 122:750, 1975.
345. U.S. Congress, Congressional Budget Office, *Catastrophic Health Insurance*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1977.
346. U.S. Congress, Congressional Research Office, *Medical Malpractice: A Survey of Associated Problems and Proposed Remedies*, Washington, D.C.: Library of Congress, 1975.
347. U.S. Congress, House, Committee on Interstate and Foreign Commerce, *A Discursive Dictionary of Health Care*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.
348. U.S. Congress, House, Committee on Interstate and Foreign Commerce, *Getting Ready for National Health Insurance: Unnecessary Surgery*, hearings before the Subcommittee on Oversight and Investigations, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1975.
349. U.S. Congress, House, Committee on Interstate and Foreign Commerce, "Health Services Research, Health Statistics, and Health Care Technology Act," Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1975.
350. U.S. Congress, House, Committee on Interstate and Foreign Commerce, *Investigation of the National Institutes of Health*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.
351. U.S. Congress, House, Committee on Interstate and Foreign Commerce, *Medical Device Amendments of 1975*, hearings before the Subcommittee on Health and the Environment, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1975.
352. U.S. Congress, House, Committee on Interstate and Foreign Commerce, "Medical Device Amendments of 1976," report by the Committee, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.
353. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Cancer Testing Technology and Saccharin*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1977.
354. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Development of Medical Technology: Opportunities for Assessment*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.
355. U.S. Congress, Office of Technology Assessment, *Policy Implications of the Computed Tomography (CT) Scanner*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1978.

• Bibliography

356. U.S. Congress, Senate, Committee on Human Resources, "The National Institutes of Health Care Research Act of 1978," report by the Committee, S. Rept. 95-839, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1978.
357. U.S. Congress, Senate, Committee on Human Resources, *Oversight of Biomedical and Behavioral Research in the United States, 1977*, hearings before the Subcommittee on Health and Scientific Research, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1977.
358. U.S. Department of Commerce, Bureau of the Census, *Vital Statistics of the United States 1950: Part II. Natality and Mortality Data for the United States Tabulated by Place of Residence*, p. 19, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1953.
359. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, "Charge to the ADAMHA Workgroup on Treatment Assessment Research (TAR)," memorandum from ADAMHA Administrator to Institute Directors, Mar. 3, 1978.
360. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration, *FDA Annual Report: 1977*, Washington, D.C.: HEW, 1978.
361. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration, Bureau of Radiological Health, *Environmental Assessment Report: Performance Standards for Diagnostic X-Ray Systems and Their Major Components, and Related Interpretive Policy Concerning the Assembly and Reassembly of Diagnostic X-Ray Components*, Washington, D.C.: HEW, 1974.
362. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration, Bureau of Radiological Health, *Population Exposure to X-Rays: U.S. 1970*, Washington, D.C.: HEW, 1973.
363. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration, *Code of Federal Regulations, Title 21*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1977.
364. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration, "Drug Application Evaluation: The IND/NDA Process" (draft manual), Washington, D.C.: HEW, Dec. 20, 1976.
365. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Food and Drug Administration, *Medical Device Classification Procedures, Part II*, Washington, D.C.: HEW, 1974.
366. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Health Resources Administration, "The Computer-Assisted EKG, from Laboratory to Community," HEW Pub. No. (HRA) 74-3104, Washington, D.C.: HEW, Sept. 1973.
367. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Health Resources Administration, "Computer-Based Patient Monitoring Systems," NCHSR Research Report Series, HEW Pub. No. (HRA) 76-3143, Washington, D.C.: HEW, n.d.
368. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Health Resources Administration, "NCHSR Research Bibliography (July 1, 1976 to June 30, 1977)," NCHSR Research Management Series, HEW Pub. No. (HRA) 76-3262, Washington, D.C.: HEW, n.d.
369. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, "Health Technology Management at the Department of Health, Education, and Welfare," final Phase I Report for the Secretary, prepared by the Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation and the Office of the Assistant Secretary for Health, 1977.
370. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Services Research, *Computer Applications in Health Care*, draft report, Apr. 26, 1978.
371. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Services Research, "Optimal Electrocardiography," NCHSR Research Summary Series, HEW Pub. No. (PHS) 78-3193, Washington, D.C.: HEW, n.d.
372. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Statistics, "Characteristics of Females Ever Having a Pap Smear and Interval Since Last Pap Smear, United States, 1973," *Monthly Vital Statistics Report, Health Interview Survey, Provisional Data* (HRA) 76-1120, Vol. 24, No. 7, Suppl., October 1975.
373. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Statistics, "The National Ambulatory Medical Care Survey: 1973 Summary," in *Vital and Health Statistics*, Series 13, No. 21, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1975.
374. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Statistics, "Surgical Operations in Short-Stay Hospitals: United States, 1973," in *Vital and Health Statistics*, Series 13, No. 21, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.

375. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Statistics, "Utilization of Short-Stay Hospitals by Diagnosis: United States, 1965," in *Vital and Health Statistics, Series 13, No. 6*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1970.
376. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Center for Health Statistics, "Utilization of Short-Stay Hospitals: United States, 1974," in *Vital and Health Statistics, Series 13, No. 26*, Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.
377. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institute for Occupational Safety and Health, "NIOSH Fact Sheet," November 1977.
378. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, "Issue Paper—NIH Support of Clinical Trials," May 16, 1975.
379. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, *The National Institutes of Health Forward Plan: Fiscal Years 1977-1981*, Apr. 30, 1975.
380. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, *NIH Inventory of Clinical Trials: Fiscal Year 1975* (Vol. I and II), Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1977.
381. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, *The Responsibilities of NIH at the Health Research/Health Care Interface*, draft report of the Office of the Director, Feb. 14, 1977.
382. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, "Thirty-Third Meeting, Advisory Committee to the Director, NIH," briefing book, Dec. 2-3, 1976.
383. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, National Cancer Institute, "Final Reports of National Cancer Institute Ad Hoc Working Groups on Mammography Screening for Breast Cancer and a Summary Report of Their Joint Findings and Recommendations," HEW Pub. No. (NIH) 77-1400, Washington, D.C.: HEW, 1977.
384. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, National Cancer Institute, "NIH/NCI Consensus Development Meeting on Breast Cancer Screening—Background Statement," Bethesda, Md., Sept. 14-16, 1977.
385. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, National Cancer Institute, "NIH/NCI Consensus Development Meeting on Breast Cancer Screening—Issues and Recommendations: Sept. 14-16, 1977," manuscript, Bethesda, Md., Oct. 18, 1977.
386. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, National Cancer Institute, "Statement on X-Ray Mammography in Screening for Breast Cancer," press release, Bethesda, Md.: NIH, January 1977.
387. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, National Heart and Lung Institute, "Clinical Trials Briefing Document," manuscript, Nov. 10, 1975.
388. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, National Institutes of Health, National Institute of Allergy and Infectious Disease, memorandum to the Office of Technology Assessment, Jan. 19, 1977.
389. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, *Vital Statistics of the U.S. 1960: Mortality* (Part A, Vol. II), Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1963.
390. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, *Vital Statistics of the U.S. 1965: Mortality* (Part A, Vol. II), Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1967.
391. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, *Vital Statistics of the U.S. 1973: Mortality* (Part A, Vol. II), Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1975.
392. U.S. Department of Health, Education, and Welfare, *Report of the President's Biomedical Research Panel*, HEW Pub. No. OS 76-500, Washington, D.C.: Apr. 30, 1976.
393. U.S. Energy Research and Development Administration, ERDA Task Force on Nuclear Medicine, "Nuclear Medicine Research: An Evaluation of the ERDA Program," Washington, D.C.: ERDA, August 1976.
394. Utterback, J.M., "Innovation in Industry and the Diffusion of Technology," *Science* 183(4125):620, 1974.
395. "Vein Graft Patency and Intimal Proliferation After Aorto-Coronary Bypass: Early and Long Term Angiopathologic Correlations," *Am. J. Cardiol.* 38:856, 1976.

• Bibliography

396. Veterans Administration, *Medical Research in the Veterans Administration* (printed for the use of the Committee on Veterans Affairs, U.S. House of Representatives), Washington, D.C.: U.S. Govt. Printing Office, 1976.
397. Veterans Administration, Ad Hoc Interdisciplinary Advisory Committee on Antimicrobial Drug Usage, "Prophylaxis in Surgery," *J. Am. Med. A.* 237:1003, 1977.
398. "The Veterans Administration Cooperative Randomized Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease," *Circulation* 54(Suppl. 3), December 1976.
399. "Veterans Administration Cooperative Study Group on Antihypertensive Agents," *J. Am. Med. A.* 202:1028, 1967; and 213:1143, 1970.
400. Veterans Administration, Cooperative Urological Research Group, "Treatment and Survival of Patients With Cancer of the Prostate," *Surg. Gynecol. Obstet.* p. 1011, May 1967.
401. Vinciguerra, V., et al., "A Combination Chemotherapy for Resistant Hodgkin's Disease," *J. Am. Med. A.* 237:33, 1977.
402. Visscher, M.B., *Ethical Constraints and Imperatives in Medical Research*, Springfield, Ill.: Charles C. Thomas, 1975.
403. Wakely, C., and Childs, P., "Appendicitis," *Br. Med. J.* 2:1347, 1950.
404. Waldman, S., "The Effect of Changing Technology on Hospital Costs," *Research and Statistics Note No. 4*, Washington, D.C.: Social Security Administration, Office of Research and Statistics, Feb. 28, 1972.
405. Ward, G.W., National Institutes of Health, memorandum from the National High Blood Pressure Education Program to the Office of Technology Assessment, Jan. 18, 1977.
406. Wardell, W., and Lasagna, L., *Regulation and Drug Development*, Washington, D.C.: American Enterprise Institute, 1975.
407. Warner, K.E. "A 'Desperation-Reaction' Model of Medical Diffusion," *Health Serv. Res.* 10:369, 1975.
408. Warner, K.E., "Treatment Decision Making in Catastrophic Illness," *Med. Care* 15(1):19, 1977.
409. Washington, J.A.; Dearing, W.H.; Judd, E.S., et al., "Effect of Preoperative Antibiotic Regimen on Development of Infection After Intestinal Surgery: Prospective, Randomized, Double-Blind Study," *Ann. Surg.* 189:567, 1974.
410. Waters, W.E. "Controlled Clinical Trial of Ergotamine Tartrate," *Brit. Med. J.* p. 325, May 1970.
411. Watkins, R.N.; Duncan, E.A.; and Andenes, J.L., "Appendectomy Experience in Prepaid Group Practice," *N. Eng. J. Med.* 293:995, 1975.
412. Weinstein, A.S., et al., *Final Report to the National Science Foundation on Product Liability: A Study of the Interaction of Law and Technology*, NSF Pub. No. NSF/RA-770025, Washington, D.C.: September 1977.
413. Weinstein, M., "Allocation of Subjects in Medical Experiments," *N. Eng. J. Med.* 291:1278, 1974.
414. Weinstein, M.A.; Alfidi, R.J.; and Guchesneau, P.M., "Computed Tomography, Six-Skull Roentgenography," *Am. J. Roentgenol.* (in press).
415. Weinstein, M.C.; Pliskin, J.S.; and Stason, W.B., "Coronary Artery Bypass Surgery: Decision and Policy Analysis," in *Costs, Risks, and Benefits of Surgery*, edited by J.P. Bunker, et al., London: Oxford University Press, 1977.
416. Weiss, W., and Boucot, K.R., "The Philadelphia Pulmonary Neoplasm Research Project: Early Roentgenographic Appearance of Bronchogenic Carcinoma," *Arch. Intern. Med.* 134:306, 1974.
417. Welch, C.E., "Abdominal Surgery," *N. Eng. J. Med.* 293:903, 1975.
418. Wells, C.K., and Feinstein, A.R., "Routine Radiographic Measurement and Prognostic Importance of Rate of Growth (Auxometry) in Patients With Lung Cancer" (abstract), *Clin. Res.* 25:266A, 1977.
419. Wennberg, J.E., "Changing Patterns of Risk, Medical Care and Perinatal Mortality in Vermont," paper presented before the American Public Health Association, Oct. 15-19, 1978.
420. Wennberg, J., opening remarks at the 25th Annual National Health Forum, New York, N.Y., Mar. 23, 1977.
421. Wennberg, J., and Gittelsohn, A., "Health Care Delivery in Maine: I. Patterns of Use of Common Surgical Procedures," *J. Maine Med. Assoc.* 66:123, 1975.
422. Wennberg, J., and Gittelsohn, A., "Small Area Variations in Health Care Delivery," *Science* 182:1102, 1973.

423. Whalan, D.J., "The Ethics and Morality of Clinical Trials in Man," *Med. J. Aust.* 1:491, 1975.
424. White, J.J.; Santillana, M.; and Haller, J.A., "Intensive In-Hospital Observation: A Safe Way To Decrease Unnecessary Appendectomy," *Am. Surg.* 41:793, 1975.
425. White, K.L., "Contemporary Epidemiology," *Int. J. Epidemiol.* 3:295, 1974.
426. White, K.L., "International Comparisons of Health Services Systems," *Milbank Mem. Fund Q.* 46:117, 1968.
427. Wickstrom, J., *Clinical Orthopaedics and Related Research*, Philadelphia: J.B. Lippincott, 1966.
428. Williamson, J., "Correctable Deficiencies in Contemporary Quality Assurance" (manuscript), Jan. 20, 1977.
429. Williamson, J.W.; Alexander, M.; and Miller, G., "Continuing Education and Patient Care Research: Physician Response to Screening Test Results," *J. Am. Med. A.* 201:118, 1967.
430. Willis, A.M., "The Mortality in Important Surgical Disease, Especially Appendicitis," *Surg. Gynecol. Obstet.* 42:318, 1926.
431. Wing, J.L., "The Ethics of Clinical Trials," *J. Med. Ethics* 1:174, 1975.
432. Wolf, J., et al., "Controlled Study of Survival of Patients With Clinically Inoperable Lung Cancer Treated With Radiation Therapy," *Am. J. Med.* 40:360, 1966.
433. Wolfe, S.M., and Warner, R., "Mammography: A Case for Informed Consent" (mimeograph), Washington, D.C.: Health Research Group, 1976.
434. "Workshop on Tonsillectomy and Adenoidectomy" (supported by the National Institute of Neurological Diseases and Stroke, National Institutes of Health), *Ann. Oto. Rhinol. Laryngol.* 84(Suppl 19): 1975.
435. World Health Organization, *Statistical Indicators for the Planning and Evaluation of Public Health Programs: Fourteenth Report of the Expert Committee on Health Statistics*, WHO Technical Report Series, No. 472. Geneva, 1971.
436. World Health Organization, "Vital Statistics and Causes of Death," in *World Health Statistics Annual 1973-1976 (Vol. 1)*, Geneva, 197.
437. Worthington, N.L., "Expenditures for Hospital Care and Physicians' Services: Factors Affecting Annual Changes," *Soc. Sec. Bull.* 38:3, 1975.

SERIE DE PUBLICACIONES SOBRE
DESARROLLO TECNOLÓGICO EN SALUD

Los documentos mencionados a continuación se distribuyen gratuitamente a solicitud del interesado él que deberá dirigirse a:

Organización Panamericana de la Salud
Programa de Desarrollo de Tecnología en Salud
525 Twenty-third St., N. W.
Washington, D. C. 20037
E.U.A.

- PNSP/83-123 Evaluación de la Eficacia y Seguridad de la Tecnología Médica. Estudio de Casos. Oficina de Evaluación Tecnológica (OTA) Congreso de los Estados Unidos de América. (Traducido por la Organización Panamericana de la Salud). OPS/OMS Washington, D.C. 1983.
- PNSP/84/45/1 1. Problema Tecnológico. Orientación al Programa. Programa de Tecnología en Salud. Autores: Peña Mohr, Jorge y Coe, Gloria. OPS/OMS Washington, D.C. 1984.
- PNSP/84/36/2 2. Formulación Estratégica. Orientación al Programa. Programa de Tecnología en Salud. Autores; Coe, Gloria y Peña Mohr, Jorge . OPS/OMS Washington, D.C. 1984.
- PNSP/84/39/3 3. Implementación Estratégica. Orientación al Programa. Programa de Tecnología en Salud. Autores: Peña Mohr, Jorge y Coe, Gloria. OPS/OMS Washington, D.C. 1984.
- PNSP/84/ /4 4. Monitoría y Evaluación. Orientación al Programa. Programa de Tecnología en Salud. Autores: Coe, Gloria y Peña Mohr, Jorge. OPS/OMS Washington, D. C. 1984.
- PNSP/84/ /5 5. Programa de Corto Plazo. Orientación al Programa. Programa de Tecnología en Salud. Autores Peña Mohr, Jorge y Coe, Gloria. OPS/OMS Washington, D. C. 1984.
- PNSP/84/48/6 Health Technology Clearinghouse. Technology Development. Health Technology Development Program PAHO/WHO Washington, D. C. 1984.

PNSP/84/41/7

Transferencia de Tecnología, Importación de Tecnología de Salud. Protocolo de Investigación. Autores: Barragán, Ana; Saenz, Luis; Coe, Gloria y Peña Mohr, Jorge. OPS/OMS Washington, D. C. 1984.

PNSP/84/42/8

Evaluación Tecnológica del Parto Bajo Diferentes Modelos de Atención. Autores: Bernal Aljure, Raul; Franky Borrero, Melba; Jiménez Velazco, Vicente; Osorio Torres, Carlos y Pazmiño de Osorio, Sonia.

PNSP/84/46/9

Programa de Cáncer. Tecnología en Salud. Medicamentos Esenciales. Suministro y Utilización de Medicamentos Antineoplásicos en América Latina y el Caribe. Perfil de Proyecto. OPS/OMS Washington, D. C. 1984.

PNSP/84/49/10

Evaluación de Tecnología Costos y Beneficios del Monitoreo Fetal Electrónico. Revisión de Literatura. Autores: Banta, David H. y Thacker, Stephen B. OPS/OMS Washington, D. C. 1984.

PNSP/85/04/11

Reunión de Consulta. Agenda Propuesta de Evaluación de Tecnologías en Programas de Salud del Adulto. Autor: Solari, Alfredo. OPS/OMS Washington, D. C. 1984.