

Introducción a la información médica

Dr. Miguel Martell*, Dr. Ricardo Fescina**,
Dr. Gerardo Martínez***, Dra. Alicia García****

La toma de decisiones, sea para intervenir o para abstenerse frente a un problema planteado por un paciente, es una labor diaria del clínico. Una buena decisión requiere un diagnóstico correcto, el que se hace en base al interrogatorio, el examen clínico y muchas veces se complementa con los llamados exámenes paraclínicos. La revolución tecnológica actual ha permitido precisar mucho más el diagnóstico y la fisiopatología de la enfermedad, lo que junto a una evaluación constante de los procedimientos diagnósticos es una gran ayuda para la toma de decisiones más lógicas. Sin embargo, la comprobación o el rechazo de determinados encuentros, a veces contradictorios, pueden cuestionar decisiones, que en otro momento se consideraron correctas. Mayor es el número de publicaciones, más rápido estarán expuestas a críticas las actuaciones médicas y posiblemente serán más cambiantes. La mejor decisión siempre será aquella que se ajuste a la realidad del paciente. El presente artículo pretende transferir al médico práctico una metodología que le ayude a evaluar la información de manera que le capacite para actuar cada vez mejor.

PALABRAS CLAVE: Servicios de información

La vigilancia en la calidad de los servicios para aumentar la eficacia de los niveles de prevención y diagnóstico y mejorar el cuidado del paciente, es una responsabilidad de las autoridades sanitarias y del equipo de salud. Quizá diferentes profesiones o especialidades sean más responsables de un área que de otra.

Para realizar esta tarea, además de cumplir con las normas e incorporar los métodos necesarios en los diferentes procedimientos, debe haber una permanente investigación que evalúe rigurosamente su efectividad, y una revisión sistemática del conocimiento en el área. Para esto último debe hacerse un manejo adecuado de la información médica, esto es, cómo acceder a ella y efectuar un análisis crítico^(1, 2).

Cada día es mayor la posibilidad de información, sea oral o escrita, mientras que el tiempo disponible del médico para actualizarse es más reducido. Una alternativa para salvar este problema es aumentar las destrezas en

el análisis de la información, y promover grupos de discusión que mejoren el nivel de comunicación entre los responsables de la asistencia.

El objetivo de esta comunicación en la primera parte, es aportar algunas características de la información médica, y luego se propone un esquema para su análisis.

Factores que aumentan las publicaciones en medicina

Aumento del trabajo en equipo. La producción es mayor y mejor cuando se trabaja en equipo que cuando se hace en forma individual. De esta manera se pueden reunir diferentes personas con varias especialidades.

Mejor tecnología. El avance tecnológico es un aporte extraordinario, tanto en el campo de la investigación como del análisis de los datos. Nadie niega que la informática se ha constituido en un aliado del médico para uso clínico y de investigación, si a su vez se le incorpora una metodología de trabajo con objetivos claros.

Facilidad de las comunicaciones. La publicación de revistas periódicas, textos, actualizaciones y la organización sistemática de congresos y cursos permite la rápida difusión de la información.

Nuevos aportes. Todo lo anterior servirá de base a nuevas investigaciones o podrá ser aplicado a la práctica clínica.

(*) Profesor Agregado de Neonatología. Facultad de Medicina.

(**) Consultor en Perinatología en el Centro Latinoamericano de Perinatología y Desarrollo Humano (CLAP). OPS/OMS

(***) Médico posgrado de Pediatría

(****) Médico Residente de Clínica Pediátrica C.

Presentado: 3/3/93

Aceptado: 15/4/93

Aspectos negativos de las publicaciones

Nivel heterogéneo del contenido de la publicación. En general, en textos y revistas de actualización la información es uniforme, los temas son tratados con el mismo nivel. En las revistas periódicas es más heterogéneo, algunos son tratados extensamente, con una metodología rigurosa, mientras que otros no pasan de ser una simple noticia, o carecen de objetivos claros. Además, muchas veces, por la necesidad de publicar con límites en cuanto a la extensión de los materiales, se desglosa la información, lo que puede quitarle coherencia, al mismo tiempo que se publica en revistas diferentes y se hace difícil reunir el material.

Distribución indiscriminada. La rapidez de la comunicación y la avidez del receptor hacen que se distribuya información que aún no está elaborada y meditada. Las publicaciones de resúmenes por parte de diversas instituciones por intermedio de computadora, hacen que el lector reciba sólo información parcial y no realice un análisis crítico.

Necesidad de publicar. Nadie duda de que la investigación clínica, además de la satisfacción personal que proporciona, debe ser premiada, ya sea a las instituciones o a quienes la producen. Lo negativo es cuando el objetivo de la investigación es la necesidad de publicar y no la de aportar un nuevo conocimiento. Existen innumerables causas que llevan a este camino, como las ayudas de diferentes instituciones, que sólo son renovadas si se cumple con un determinado número de publicaciones en un plazo estipulado. Su objetivo no es la investigación para el avance del conocimiento, sino la erogación de un impuesto o la publicidad de un producto.

Monopolio. Por razones económicas se han podido mantener publicaciones, y nadie duda de su valor científico, pero sólo un reducido número de profesionales puede publicar en dichas revistas. De esta forma, si bien es cierto que se seleccionan los materiales, puede ser influida por los que respaldan económicamente la revista con sus mensajes comerciales. Hacen que sólo se edite lo que no va contra sus intereses o los temas que en ese momento tengan más lectores, o sean de más interés. Así seleccionadas, las publicaciones producen una distorsión del conocimiento.

El lector o receptor de la información

Sería deseable que el receptor no fuera un depósito de la información, sino que estuviera motivado para su análisis. Antes de leer cualquier publicación (texto, revista) o concurrir a congresos o cursos, este receptor debería tener claro cuál es la información que necesita y desearía tener.

Una vez que se obtiene la información, no basta con una simple lectura, sino que es necesario someter a un análisis crítico, sistemático, a las distintas etapas del trabajo, para hacer de él una evaluación racional y objetiva. Esto es muy valioso porque no solamente importa el mensaje del autor, sino cómo fue elaborado y cuáles fueron los resultados que le permitieron llegar a las conclusiones propuestas. Es de gran interés leer la información bibliográfica, en la que el o los autores basan sus inquietudes y metodología. El lector no debe ser pasivo en la información que recibe, sino que debe anteponer sus conocimientos y, de la unión de ambos, adquirir uno nuevo, debe "dialogar con el articulista".

Bienestar y salud del paciente

La información no termina con la lectura del artículo, sino que se deben incorporar los nuevos conocimientos para mejorar el bienestar y la salud de los pacientes. Esto es solamente posible cuando al conocimiento adquirido se le ofrece una infraestructura adecuada. El resultado final es la elaboración y evaluación de normas asistenciales para que todos reciban el mismo nivel de atención y se pueda evaluar la asistencia brindada (3).

Etapas a seguir en la lectura de un trabajo

Existen varias formas de analizar críticamente una publicación científica. La propuesta a continuación es sólo una de ellas. En líneas generales se pueden distinguir seis etapas en el análisis:

1. Origen.
2. Introducción.
3. Población, material y método. Diseño.
4. Análisis de los resultados.
5. Interpretación de los mismos. Discusión.
6. Conclusiones.

En el cuadro I se encuentra un resumen de los contenidos de cada una de estas etapas.

Origen de la información

- ❑ Lugar y autor (antecedentes, financiación, etc.). Permite conocer el nivel del servicio donde se efectuó el trabajo. El desarrollo tecnológico, la infraestructura disponible, así como el nivel técnico. Estos son heterogéneos en los diferentes servicios, incluso en los países desarrollados.
- ❑ Tipo de publicación, puede tratarse de:

Cuadro I.
Etapas a seguir en la lectura de un trabajo

Introducción "Conocimiento del tema"	Material y método "Diseño"	Resultados "Presentación y decisión"	Discusión (o comentarios) "Interpretación, generalización"
<ol style="list-style-type: none"> Antecedentes Estado actual del conocimiento Presentación del problema Objetivos: Cuál es la pregunta del autor o qué se propone describir 	<ol style="list-style-type: none"> Tipos de Estudios -Observacional, hipótesis -Prospectivo, retrospectivo -Longitudinal, transversal Población Cómo se selecciona "Muestra" o "grupo" control estudio Obtención del dato La variable debe ajustarse a lo que se quiera medir (apropiada) y conocerse su error (precisión) Control de las variables interferentes Apareamiento, estratificación, estudios controlados 	<ol style="list-style-type: none"> Descripción Medidas de resumen central: promedio, mediana, porcentaje Medidas de dispersión: desvío estándar, percentilo, rango. Estimación Intervalo de confianza del promedio o porcentaje (error estándar), intervalo del riesgo, valor predictivo. Hipótesis Valor de la "p" (probabilidad que la diferencia encontrada se deba al azar). 	<ol style="list-style-type: none"> Interpretación Mecanismos fisiológicos. Relación causa-efecto. Generalización Alcance y limitación de la investigación. Incorporación de los resultados Importancia clínica Factibilidad de su incorporación Normalización

Revisión de un tema

Consiste en una síntesis analítico-crítica de los principales trabajos sobre el tema, acompañados de la respectiva bibliografía. Son realizados por una autoridad en la materia.

Artículos originales

Son aquellos que describen un procedimiento, una técnica, un estudio observacional, un ensayo clínico controlado, etc. Están redactados de tal forma que un investigador puede, en base a la publicación, reproducir los resultados.

Casuística clínica y de laboratorio

Constituye el estudio de observaciones que ponen de manifiesto un nuevo aspecto de la patología, o del laboratorio, o de ambos. Su característica principal es la brevedad, con el objetivo de que la atención del lector se dirija a la discusión y las conclusiones.

Editoriales

El autor es generalmente una autoridad en la materia y realiza un comentario sobre un tema, pudiendo incluir su experiencia, apoyarse en la bibliografía actualizada, sin realizar necesariamente las citas bibliográficas correspondientes.

Introducción

Es conveniente que antes de comenzar la lectura del trabajo, el lector repase los conocimientos que tiene sobre el tema, solo los que recuerda sin recurrir a ninguna bibliografía. Este esfuerzo le permitirá crearse una expectativa que hará más ameno el estudio.

La introducción puede ser variada pero debe tener un contenido mínimo. Habitualmente se refiere a: antecedentes; estado actual del conocimiento en el tema; presentación del problema, y en base a estos elementos se formulan los objetivos.

Antecedentes. El autor hace una revisión bibliográfica del tema, puede resumir los pasos históricos más destacados, pero lo importante es que sea breve, conceptual y ubique al lector en la materia. Debe sintetizar el estado actual del conocimiento, principales cuestionamientos e hipótesis.

Es imprescindible que el autor tenga buena información bibliográfica sobre el tema, porque además de estar actualizado en los conocimientos, le permitirá familiarizarse con la metodología empleada.

Presentación del problema. Al comenzar o actualizar el conocimiento puede identificar las etapas que no están aclaradas o que cree más relevantes. En lo posible, debe quedar claro el estado actual del problema en el tema que presenta.

Objetivos. Identificado el problema, y reseñada la me-

metodología a emplear, señalará cuál es el motivo de su trabajo y qué preguntas espera responder. La claridad de los objetivos y del tipo de trabajo ayuda enormemente a su lectura y comprensión. Si los objetivos no están explícitos, se debe buscar "entrelíneas" si están consignados. De lo contrario, puede hacerse difícil la lectura. Interesa saber si es un estudio descriptivo o de hipótesis.

Material y método

"Diseño"

Con este nombre se incluye el modelo básico de la investigación y la estrategia que sigue el autor para cumplir con los objetivos propuestos. En la planificación del trabajo formal esto es parte del protocolo.

Es una etapa primordial para comprender el trabajo y para extraer conclusiones, especialmente en cuanto al alcance de la investigación para su aplicación clínica. Muchas veces el autor recomienda la administración, por ejemplo, de un fármaco o aconseja una conducta frente a determinado problema como conclusión de una investigación. Para ello, recogió los datos y los elaboró e interpretó correctamente, pero el diseño estuvo mal planteado y no permite extraer recomendaciones. Por ejemplo, un autor, usando una técnica correcta, estudia la acción de un antibiótico sobre la médula ósea en las infecciones urinarias, y concluye que el fármaco deprime la formación de plaquetas. Hace los recuentos antes de iniciar el tratamiento y a los cinco días de finalizado, y encuentra que se produce una plaquetopenia. Presenta los resultados y hace una interpretación fisiopatológica del fenómeno y su repercusión clínica. Sin embargo, no estudia la causa de la infección, si es vírica o bacteriana, para determinar el responsable de dicha depresión medular producida en el curso de la enfermedad y no al inicio.

Población y muestra

Interesa saber si el autor está trabajando con la población o con una muestra. Para el primer caso se debe poner atención en qué grado de selección tiene esa población. Habitualmente, los trabajos en medicina se efectúan en hospitales de alta complejidad y los pacientes que ahí concurren ya han sido seleccionados por diferentes motivos. Muchas veces los procedimientos diagnósticos, o terapéuticos, o ambos, no son los que se realizaron en lugares de menores recursos. Si se toma una muestra importa conocer qué procedimiento fue el que se siguió para su selección. Cuando el autor refiere las características de la muestra y su forma de obtención, es necesario que el lector realice mentalmente (o mejor con lápiz y papel) cuáles son las variables estudiadas y las variables interferentes. Más que el número de individuos de la

muestra ("n") interesa su calidad. Es importante que el lector le dedique el tiempo necesario para estudiar cómo se hizo la selección. Para el médico práctico, el término muestra o grupo no está en su esquema de decisión habitual, porque él se enfrenta a individuos y debe resolver cada uno en particular. Podría plantearse que se diga que no le interesa la evolución de los "grupos", pero es él, quizá más que ningún otro, quien necesita saber cuál es la base de estos grupos, porque serán los pilares de su conducta en el diagnóstico y el tratamiento. Por la clínica y los exámenes complementarios (lo que se llama variable en estadística) que presenta el paciente lo incluirá en un grupo y, sin querer, está haciendo una inferencia subjetiva (toma una decisión por la clínica, los exámenes, etc.) usando armas menos potentes que las pruebas que usa la estadística inferencial. Debido a que su acción es individual, debe conocer muy bien cuando asigne un individuo a un grupo (le ponga el rótulo de enfermo de...), las posibles diferencias de comportamiento que tenga ese grupo con los demás, ya que esto le permitirá establecer distintas estrategias.

Estudios de la variable

Variable. Es la característica de un individuo, un objeto o un evento que permite clasificarlo o medirlo (2).

Variable interferente. Es una variable que puede afectar tanto al grupo control como al grupo en estudio. Si afecta más a un grupo que a otro puede modificar los resultados. Por ejemplo, si se quiere estudiar el desarrollo de los niños que presentaron meningitis en la etapa neonatal a la edad escolar, el nivel cultural de la familia puede ser una variable interferente.

Cuando se diseña un estudio, las variables deben ser analizadas en forma precisa, apropiada y completa.

Precisa. Si se trata de una variable objetiva (peso, talla, glucosa en sangre, etc.) se anotará como tal, pero se debe adjuntar el error de medida o el coeficiente de variabilidad del método con el desvío estándar resultante.

Si el método es subjetivo, puede extraer directamente a través de un sistema en que una de las partes (observador u observado) no sepa a qué grupo corresponde, sistema denominado monociego. También puede suceder que ambos ignoren a qué grupo corresponden, lo que se denomina doble ciego.

Apropiada. Se debe evaluar lo que se considere apropiado para el estudio. Por ejemplo, si se estudian pacientes que puedan tener alteraciones en el desarrollo, deberá usarse un procedimiento o maniobra que permita evaluar correctamente la capacidad y habilidad de cada individuo en sus diferentes áreas y que tenga una alta sensibilidad y especificidad. Son preferibles los test de desarrollo que reali-

zar un EEG que puede indicar la presencia de una lesión, pero no dice nada con respecto al desarrollo de ese niño.

Completa. Se refiere especialmente a los estudios de seguimiento. En estos casos se debe terminar el estudio con el mismo número de pacientes con que se comenzó, o tener información de los que no concurren. Puede ocurrir que sólo continúen los que mejoren, o la inversa.

Efecto de la observación. Si el paciente se siente controlado o, mejor dicho, vigilado, cambia algunas de sus características o cualidades. Por ejemplo, en el estudio de una dieta por un período prolongado para ver su relación con enfermedades cardiovasculares, si el paciente se siente controlado y existe una cierta información sobre el problema, el individuo puede, inconscientemente, cambiar su régimen.

Es muy conocido también el hecho de que muchos pacientes al sentirse vigilados estrechamente (y no abandonados por el médico) se resuelven rápidamente. Esto es lo que se llama "sesgo" (vicio o parcialización) en la investigación, que puede cuestionar los resultados. Una vez que el lector realice el estudio del diseño en sus diversas etapas, debe responder, antes de seguir con la lectura, si con la metodología propuesta por el investigador puede llegar o no a demostrar lo que se propone.

Procediendo de esta manera, el lector tendrá un desafío constante, y establecerá un "diálogo" con el autor. Así, encontrará que algunas veces el trabajo responde satisfactoriamente las interrogantes que se había propuesto y en otros casos, no.

Tipos de estudio

Varían con el objetivo del trabajo. Existen varios tipos o modelos de estudio que pueden usarse solos o combinados (cuadro II). Se puede decir que de acuerdo al diseño, pueden ser retrospectivos o prospectivos; de acuerdo a la forma a cómo se hace la observación —continua o instantánea—, serán longitudinales o transversales. De acuerdo al problema planteado puede ser la descripción de un individuo o de un grupo, o la comparación entre éstos.

Estudios prospectivos o retrospectivos

Estudio prospectivo es cuando se planifica la investigación y se comienza la recolección de la información ajustándose al modelo previsto. Estudio retrospectivo es cuando se planifica la investigación pero la información que se usa fue recogida con anterioridad a la planificación. Esto hace que pueda faltar información, que no se definan bien las variables, etc.

Segun el momento de recoger el dato	Retrospectivo	
	Prospectivo	
Tiempo de observación	Instantaneo = Transversal	
	Continuo = Longitudinal	
Forma de estudiar el problema	Observacional	Estudio de riesgos
	Hipótesis	Estudios controlados

Estudios longitudinales y transversales

Estudio longitudinal es aquel en que un individuo o un grupo es seguido, "vigilado" en un tiempo determinado. Esta metodología es muy usada en los estudios de crecimiento y desarrollo. En la clínica, la observación permanente (horas, días o años, según el caso) a través del tiempo es la tecnología más eficaz y menos sofisticada para controlar cualquier enfermedad o tratamiento. Es el único tipo de estudio que permite tener un valor predictivo.

Estudio transversal es el que identifica la condición de un individuo o de un grupo en un momento dado. Es una instantánea en la evolución. Los individuos entran al estudio una sola vez. Un ejemplo es determinar la talla de todos los niños del Uruguay que tengan actualmente 6 años. Este dato se puede recoger muy rápido (teóricamente instantáneo), pero sólo describe la talla, no informa cómo es la velocidad de crecimiento de estos niños. Otro ejemplo, es saber cuáles son las complicaciones más frecuentes de los pacientes que cursan actualmente un infarto de miocardio. Estos estudios son fáciles de realizar, aunque requieren una organización adecuada. Tienen la ventaja de permitir hacer rápidamente un diagnóstico de situación.

Estudios observacionales

Son aquellos que siguiendo un método adecuado describen una información directa de los individuos o grupos observados. Habitualmente son la base de cualquier otro tipo de estudio. Son ejemplos de estos:

- La evolución de un paciente o de un grupo de individuos que presentan la misma enfermedad;
- la evolución de un tratamiento médico o quirúrgico durante un período de tiempo, y

c) estudios de crecimiento y desarrollo.

Un ejemplo de estudio descriptivo es la embriopatía rubéolica descrita por Gregg ⁽⁴⁾. Este autor, en el año 1941, observó que en los primeros 6 meses de ese año apareció en Sidney un número elevado de cataratas congénitas.

Relata una serie de 78 casos. "La mayoría de los niños eran pequeños mal nutridos y difíciles de alimentar. Muchos tenían un defecto cardíaco congénito. El proceso de la catarata parecía haber afectado todos los estratos del cristalino, salvo los exteriores, por lo que se consideró que había comenzado en los primeros meses de vida del embrión". Se planteó si la causa pudiera ser una enfermedad de la madre durante el embarazo que de alguna manera interfiriera en el desarrollo de las células del cristalino. Mediante un cálculo a partir del nacimiento, se estimó que la primera fase del embarazo correspondía con el período más agudo de una epidemia muy extensa y grave de rubéola ocurrida en el año 1940. En solo 10 casos no se encontró el antecedente de rubéola. Gregg refiere que la cardiopatía fue descrita por la Dra. Margaret Harper, quien realizó la siguiente descripción de los 8 casos observados por ella: "Todos los niños fueron atendidos por problemas de nutrición y falta de crecimiento. Tenían síntomas que sugerían un defecto cardíaco, tales como dificultad para mamar y un soplo sistólico, áspero, sobre la base del corazón y hacia abajo del esternón, algunos tenían un frémito. Estos elementos sugerían la continuidad de una condición fetal o de una malformación cardíaca". En la autopsia realizada, se encontró un ductus arterioso.

Esta alteración estuvo presente en 44 de los 78 niños. Este es un típico estudio descriptivo. Luego motivó una encuesta prospectiva controlada acerca de los efectos de la rubéola durante el embarazo, que comenzó en 1951 en el Reino Unido, y fue publicada por Sheridan en 1964 ⁽⁵⁾. Los niños que nacieron de estos embarazos fueron sometidos a tres exámenes médicos posteriores al nacimiento; el primero a los 2 años de edad, el segundo entre los 3 y 6 años, y el tercero entre 8 y 11 años. El seguimiento demostró que cuando se produjo la rubéola durante las primeras 16 semanas de embarazo, la incidencia de anomalías congénitas (en oídos, ojos y corazón) aumentó en forma significativa.

Estudios de hipótesis

También se les llama comparativos o experimentales. La experimentación es el arma más fuerte que tienen los científicos para testar una hipótesis. En las ciencias médicas el método experimental es el más usado. Los biólo-

gos usan la investigación animal para ensayar sus hipótesis, lo que les permite seleccionar una muestra muy homogénea en la que se pueden eliminar variables interferentes y mover a voluntad las que se desea estudiar. El clínico trabaja en diferentes condiciones; su material son seres humanos, los que tienen una gran heterogeneidad, a la que se le suma la enfermedad, que introduce un aumento de la variabilidad. La aleatorización de los grupos, que para el científico básico y el biólogo es una labor de rutina, para el clínico es una tarea extraña, que tiene implicancias éticas y de organización muy importante. El clínico práctico tiende a enfatizar la discriminación, ajusta sus modelos diagnósticos y terapéuticos al individuo, no al grupo. Esto hace muy difícil a los clínicos la realización de los trabajos de este tipo, ya que tienen que desprenderse de una "casi rutina", para plantearse una metodología crítica y muchas veces abstenerse de intervenir porque se cuestiona su intervención.

Los estudios de hipótesis están constituidos por dos o más grupos, en los que se compara la evolución o el tratamiento o ambos. Por ejemplo, si uno de ellos fue expuesto o presenta un factor (variable) que lo predispone a una enfermedad, se tienen los llamados estudios de riesgo o de asociación de variables. Cuando se compara la respuesta a un tratamiento, y un grupo se trata y otro no, se tienen los estudios controlados.

Estudios de riesgo ⁽¹⁾

Se clasifican en tres tipos:

a. *Estudios de cohorte* (seguimiento longitudinal). Es el que resulta de observar a un grupo de individuos expuestos a determinado factor que puede producir enfermedad, y lo compara con otro grupo, lo más parecido posible, que no esté expuesto al factor. (Por ejemplo: individuos fumadores y no fumadores; tomadores o no, de mate; y se toma como daño el cáncer de pulmón, laringe, boca o esófago). Se ingresa al estudio por el factor de selección (por ejemplo, fumadores sí o no) y se identifica en la muestra quién sufre el daño. Si bien este es un diseño más puro, muchas veces el tiempo entre la exposición y el desarrollo de la enfermedad es muy largo, haciéndolo difícil de llevar a cabo. Se expresa con el riesgo relativo, que es la relación de daño entre los expuestos y los no expuestos al factor.

b. *Estudio de caso control*. En un grupo de individuos enfermos se estudia la exposición al factor (o factores) y se compara con un grupo de individuos que no presentan la enfermedad, pero estuvieron expuestos al mismo factor. Aquí se tiene el daño o no y se busca su exposición al factor. Habitualmente son retrospectivos, con la enfermedad manifiesta, se busca hacia atrás los factores de

Cuadro III.

Relación entre cáncer de pulmón y hábito de fumar

Autor	Nº de casos	Odds Ratio	Int.Con.95%
Levine*	1054	2,83	1,78 - 4,49
Doll-B. Hill*	1298	14,04	3,32 - 59,30
Doll-B. Hill**	120	2,46	1,17 - 5,18
Doll-B. Hill***	2006	12,37	3,91 - 39,09

*Población masculina. Estudio de casos y controles.
 **Población femenina. Estudio de casos y controles.
 ***Estudio de seguimiento de 10 años. Ambos sexos.

exposición. Se expresa por la relación de los productos cruzados que se llama Odd ratio.

c. *Estudios transversales.* Es el que comienza identificando a todos los individuos que presentan o no la enfermedad que se desea estudiar. Luego compara la proporción en cada grupo de los que fueron expuestos a los factores estudiados. Es el caso en que se toman las historias clínicas de un período de tiempo dado y se separan por la enfermedad que se desea estudiar y luego se busca en cada grupo el porcentaje de individuos expuestos al factor de riesgo que se plantea. También se expresa mediante el Odd ratio.

En 1950 se publican simultáneamente los dos primeros estudios de riesgo. Ambos eran del tipo de casos y controles, y estudiaban la relación entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón. M. L. Levin y col. ⁽⁶⁾ en el JAMA (1950; 143(4): 336-8), describió una asociación significativa entre el hábito de fumar y el cáncer de pulmón y de labio (cuadro III). R. Doll y A. Bradford Hill ⁽⁷⁾, en Londres, publican también en 1950 (British Medical Journal, 1950; pág. 739-48) un estudio de casos y control en donde se encuentra una asociación significativa entre hábitos de fumar y cáncer de pulmón. Este estudio tiene además el gran mérito de ser prospectivo, con la participación de varios centros (debido a esto se llama colaborativo). El método de la investigación fue el siguiente: se pidió a 20 hospitales de Londres que cooperaran notificando todos los pacientes admitidos con carcinoma de pulmón, estómago, colon o recto. Al recibir la notificación, una asistente social visitó el hospital para entrevistar al paciente, utilizando un cuestionario normatizado. Además de entrevistar a los enfermos notificados que padecían de cáncer en algunas de las cuatro localizaciones, las asistentes sociales tenían que efectuar encuestas similares a un grupo de enfermos "testigos no cancerosos". Por cada enfermo que padecía carcinoma de pulmón entrevistado en un hospital, las asistentes sociales debían entrevistar a un enfermo del mismo sexo, dentro del mismo grupo de edad, con intervalos de cinco años en el mismo

Cuadro IV.

Mortalidad (por mil) por cáncer de pulmón entre fumadores de cigarrillos en diferentes fechas después de haber dejado de fumar (8, 9)

	mortalidad	número
Continúan fumando	1,28	124
Dejaron de fumar:		
—menos de 5 años	0,67	5
—entre 5 y 9 años	0,49	7
—entre 10 y 19 años	0,18	3
—más de 20 años	0,19	2
No fumadores	0,07	

hospital y aproximadamente al mismo tiempo. Cuando había más de uno se entrevistaba al primero de la lista de sala que la enfermera jefe consideraba apto para serlo. No se entrevistaba a personas de más de 75 años porque era difícil tener a esa edad historia fiel de los antecedentes. Se definió fumador a alguien que había fumado al menos un cigarrillo diario durante un período de un año. Se entrevistaron 709 pacientes de cada grupo. Se encuentra que el porcentaje de fumadores es alto, pero la proporción de cáncer de pulmón en los no fumadores es significativamente más baja.

Estos autores iniciaron en 1951 un estudio longitudinal, publicado en 1964 en el British Medical ^(8,9). Consistió en el envío de un cuestionario a 59.600 hombres y mujeres que figuraban en el "Registro Médico Británico". El estudio duró de octubre de 1951 al mismo mes de 1961. (Se recomienda la lectura de estos artículos, por la información que aportan y por la metodología seguida.) El cuadro IV resume la información de este estudio.

Estudios controlados

Se llama así a los estudios realizados sobre un "grupo control" de pacientes, que aporta respuestas con las cuales comparar los efectos de una terapéutica de la que se quiere conocer su efecto. Puede ser que este grupo control:

- no reciba tratamiento, sino un placebo;
- reciba un tratamiento diferente;
- reciba el mismo tratamiento en dosis o esquema diferentes.

Ambos grupos, para poder ser comparados, deben ser de hecho "comparables", es decir que sean en un todo similares, salvo en la variable estudiada o sea el tratamiento investigado. El procedimiento más aceptado, que permite balancear los dos o más grupos en las demás variables (sean conocidas o no), es la selección al azar, es decir la randomización, que puede definirse como un

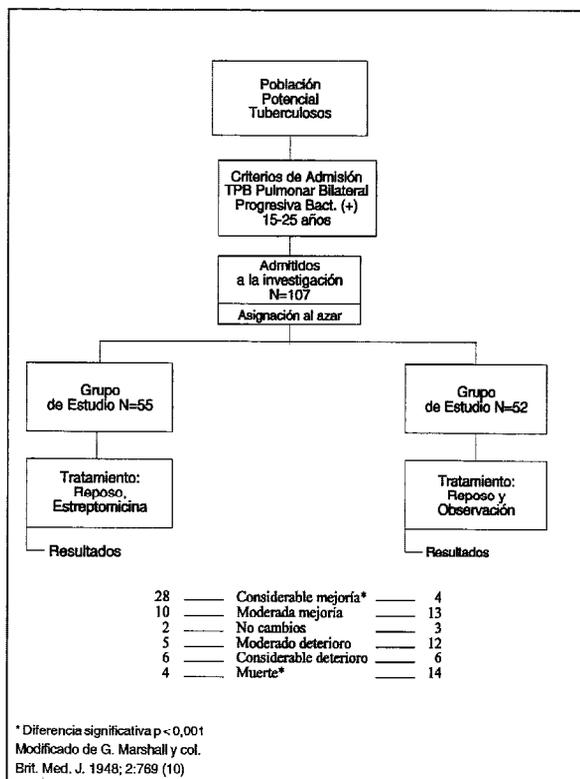


FIGURA 1. Tratamiento de la tuberculosis

método de asignar tratamiento por medio del azar, de modo tal que todos tengan igual probabilidad de ser asignados dentro de los límites marcados por el diseño experimental. Se elimina así la participación de la voluntad en la elección. Se desprende del análisis de este procedimiento que el grupo control es simultáneo. Los controles históricos no son adecuados (historia clínica de los archivos hospitalarios) por: a) no se realizan en las mismas condiciones, b) pueden estar expuestos a distintos agentes patógenos, c) pueden variar los criterios de diagnóstico y d) pueden haberse modificado por las medidas de sostén. Actualmente se considera que los estudios, sobre todo terapéuticos, deben ser necesariamente “estudios clínicos prospectivos controlados y randomizados”. Este tipo de estudio es el que hoy está aceptado y es de práctica generalizada en la investigación médica. Fueron iniciados en la década del 40.

El tratamiento de la tuberculosis y la profilaxis de la infección estreptocócica en los pacientes con fiebre reumática son dos ejemplos que han sido de gran beneficio, y permanecen aún vigentes a medio siglo de su publicación.

En el tratamiento de la tuberculosis, hasta 1944 se habían cometido muchos errores por la evaluación empírica de fármacos. Dado que esta enfermedad tiene una

evolución variable, la mejoría o cura de unos pocos casos con un nuevo fármaco no es válida. Debido a esto, un comité de expertos decide que sólo se aceptará como nuevo agente terapéutico en su tratamiento, aquél cuya eficacia sea probada por un “ensayo clínico controlado”. Coincide que en ese mismo año Waksman descubre la estreptomina, que tiene un poder inhibitorio sobre el bacilo de Koch. En 1946, un comité especial del “Comité de Investigaciones Médicas Británico” planifica y conduce un estudio clínico controlado⁽¹⁰⁾. En la figura 1 se muestra un resumen del diseño y los resultados encontrados. El grupo tratado con estreptomina y reposo tiene un número mayor de mejorías y menos mortalidad que el grupo control. Estas diferencias son significativas ($p < 0,001$).

Un hecho similar ocurrió con la prevención de la infección estreptocócica y la recurrencia de fiebre reumática en los pacientes que habían tenido dicha enfermedad. Hasta mediados de la década del 50, la selección del tratamiento preventivo era muchas veces arbitrario. Para demostrar la eficacia de un esquema terapéutico adecuado tendría que asegurarse que los agentes profilácticos fueran administrados a grupos grandes de pacientes y que fueran comparados con su historial reumático. En 1957 se publican los resultados de un estudio controlado⁽¹¹⁾ de tres regímenes de profilaxis de la infección estreptocócica y recurrencia reumática, en 391 niños que habían padecido ataques previos de fiebre reumática (figura 2). En un seguimiento de dos años se demuestra que la penicilina benzatínica es el agente más eficaz. Un importante problema que se planteó en la evaluación de estos datos fue la dificultad en decidir con qué exactitud los enfermos habían cumplido con el tratamiento de la medicación oral (penicilina oral y sulfadiazina). Se usaron dos procedimientos para determinar la rigurosidad de la administración oral: la entrevista y el recuento de pastillas. Con la entrevista se encontró una rigurosidad entre 67 y 73% y con el recuento de pastillas entre 44 y 55%. Los autores muestran los resultados globales al completar tres años de seguimiento. La figura 2 resume la información, y en ella se puede observar que los resultados a los 2 y 3 años no tienen diferencia.

El tratamiento del escorbuto y de otras enfermedades, aunque no tuvieron el rigor científico de estos “ensayos clínicos”, constituyen estudios controlados de primera calidad y dieron un gran beneficio a la humanidad. Esto conduce a que el razonamiento lógico, la observación dinámica y el análisis crítico pueden llevar a la producción de valiosa información. Estos estudios, además del costo, requieren muchas veces un tiempo prolongado de observación, en que el equipo debe tener una disciplina y continuidad rigurosa. Pero es el precio que se debe pagar

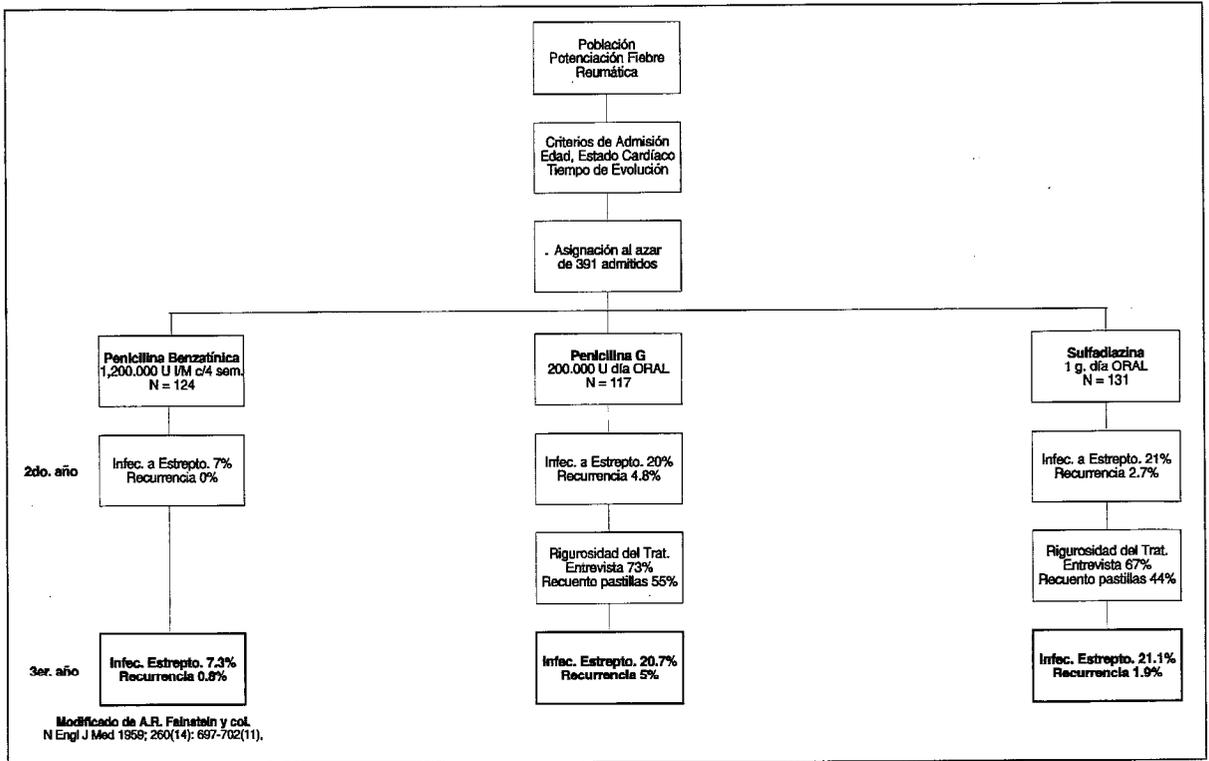


FIGURA 2. Profilaxis de la infección estreptocócica y de la fiebre reumática

	n	Trat. %	Contr. %	Odds Ratio (Int. Conf. 95%)	Odds Ratio (Int. Conf. 95%)				
					0,01	0,1	1	10	100
Garite et al. 1981	159	2,50	5,06	0,48 (0,09 - 2,70)	—•—				
Nelson et al. 1985	44	4,55	4,55	1,0 (0,06-17,07)	—•—				
Iams et al. 1985	73	2,63	2,86	0,92 (0,06 - 15,27)	—•—				
Morales et al. 1986	215	5,79	10,48	0,52 (0,20 - 1,36)	—•—				
Arias et al. 1986	96	11,32	27,91	0,33 (0,11 - 0,97)	—•—				
Estol et al. 1991	167	10,26	13,48	0,73 (0,28 - 1,90)	—•—				
Odds Ratio común	784			0,53 (0,32 - 0,89)	—•—				

para que perduren a través del tiempo dando frutos positivos permanentes, como el ejemplo de la estreptomomicina ya señalado, y el de la profilaxis de “empuje de la fiebre reumática”.

Análisis de los resultados

Esta es una etapa totalmente objetiva del trabajo. En ella

el autor describe sus hallazgos y se ayuda con el empleo de tablas y gráficos. Estos deben ser observados atentamente, de forma tal que podamos comprenderlos sin la lectura descriptiva, sólo con el título, o la leyenda que figura al pie.

La exposición de los resultados depende del tipo de estudio, si es descriptivo o de hipótesis. Si es descriptivo en general se resume la información del grupo con medi-

das de resumen central, como es el promedio y la mediana para los datos cuantitativos y la proporción para los cualitativos^(11, 12). Como medida de variabilidad se usa el desvío estándar y percentiles para los cuantitativos, y el intervalo de la proporción para los cualitativos.

Cuando se estudian factores de riesgo se habla de riesgo relativo o de "Odd ratio". Ambos nos dicen cuántas veces más frecuente es la enfermedad en el grupo que tiene el factor de riesgo. Pero que sea dos a tres veces mayor no significa que sea distinto de cero (es decir, que sea significativo), ya que para esto se necesita el intervalo de variación del riesgo relativo o del Odd ratio, con 95% de confianza. Si el límite inferior del intervalo está por encima de 1, es un factor de riesgo; si el límite superior del intervalo es menor que 1, el factor estudiado no es de riesgo, sino protector (cuadro V).

Para valorar los resultados en los trabajos experimentales o de hipótesis se recurre a los elementos que nos brinda la estadística inferencial.

Es el método que permite afirmar con un error conocido una conclusión dada. Es lo que permite la toma lógica de decisiones entre las alternativas de interpretación de los datos.

Usando la metodología que nos brinda la estadística inferencial (deductiva) se pueden responder las preguntas que fueron motivo del estudio. Las respuestas quizá no sean definitivas (lo que habitual o ingenuamente se espera), sino que a través de diferentes pruebas nos permitirá conocer qué grado de confianza (95, 97 o 99%) tiene nuestra afirmación. Lo que proporciona la estadística no es la verdad absoluta, sino entre qué límites de seguridad es verdadera.

La información que se extrae es verdad para la muestra con que se trabaja, de eso no hay duda; el problema y el interés son si esos resultados se pueden extrapolar a una población.

Para esto se recurre a las pruebas estadísticas, que son las operaciones matemáticas que le permitirán al clínico decir que las diferencias no pueden ser explicadas solo por el azar, sino que los grupos que se comparan son diferentes. O lo que es más correcto, decir que las diferencias son significativas. El ejemplo siguiente ayudará a comprender mejor qué es la "significación estadística". Se observa que un grupo de recién nacidos, cuyas madres fuman más de 20 cigarrillos diarios, tienen un peso menor al nacer que otro grupo cuyas madres no fuman. Se quiere saber si esta diferencia observada es explicada por el consumo de tabaco o simplemente por el azar. Para contestar esta pregunta se recurre a una prueba estadística.

Existen tres posibilidades que pueden explicar el hecho:

1. El cigarrillo tiene un efecto negativo sobre el peso del recién nacido.
2. Puede ser debido a otras causas, como paridad, estado nutricional, patología materna, etc., que no han sido controladas en el estudio, esto es, a variables interferentes.
3. La diferencia solo se debe al azar.

La hipótesis es que el cigarrillo afecta negativamente el peso neonatal. La prueba estadística dará la respuesta. Esta prueba da un valor numérico que se compara con el "valor crítico" de una tabla que varía para cada prueba. Se destaca que la prueba nunca dirá si son definitivamente diferentes ambos grupos, sólo permite concluir que tienen posibilidad de que esas diferencias no sean explicadas por el azar. El nivel de probabilidad de que la diferencia se explique por el azar se fija arbitrariamente. Habitualmente en biología y en la clínica se toma 5% o menos. Esto significa que las posibilidades de que las diferencias sean debidas al azar son menores de 5%. Se expresa usualmente con la letra "p" y el signo de "<" (menor) o ">" (mayor) con relación a 1. Así por ejemplo si se establece que $p < 0,05$ significa que la posibilidad de que la diferencia entre grupos sea debida al azar es menor de 5% y se dice que la diferencia es significativa. Cuando se tiene una $p > 0,05$ significa que las posibilidades de que la diferencia sea debida al azar son mayores de 5%.

Interpretación de los resultados

En los trabajos, habitualmente, la interpretación de los resultados se tiene en el capítulo de comentarios o discusión. En él, en general, el autor trata los siguientes puntos:

- a. *Valoración de los resultados.* Analiza brevemente la o las técnicas usadas, selección de la muestra, tipo de trabajo, etc. En general justifica su trabajo.
- b. *Explicación.* En base a los conocimientos previos, se tratará de dar una explicación lógica y coherente de los resultados. A menudo la explicación de los mecanismos fisiológicos y patológicos es clara, pero otras veces no lo es. Deben hacerse las consideraciones que corresponda y confrontarlas con la mayor información de que se disponga al respecto, prioritariamente en calidad no en volumen.

Los aportes de la investigación básica deben ser revisados en forma pormenorizada, con la misma jerarquía con que se revisa la importancia clínica del hallazgo. El establecimiento de una relación entre causa y efecto o de una hipótesis, debe estar apoyada en bases sólidas.

Muchas veces la diferencia o la asociación que se busca

entre grupos, no es la que se ve o investiga, sino que una es consecuencia de la otra. Por ejemplo: los recién nacidos prematuros no se mueren porque sus madres trabajen o sean pobres, sino que esta condición es la que determina que el parto se produzca prematuramente.

Conclusiones

Una vez que el conocimiento aportado por el trabajo leído es adoptado, se plantea la necesidad de su incorporación a la práctica diaria. Para esto se deben tener en cuenta dos elementos de capital importancia que son: a) alcance y limitación de la investigación, y b) la factibilidad de su aplicación.

Alcance y limitación de la investigación

Es importante saber que a pesar de que el conocimiento aportado por la lectura sea correcto en todos sus órdenes, su incorporación a una nueva población puede resultar inadecuado. A menudo los errores se cometen en la etapa de inducción o generalización de un conocimiento. Estos errores se pueden reunir en tres grupos:

1. *Extrapolar más allá del rango.* Por ejemplo: se consiguen los efectos deseados por un fármaco —a ser utilizado en la hipertensión—, sin tener efectos adversos, utilizado en una dosificación determinada. Si a la misma dosis, este efecto no se consigue, o se quiere lograr más rápidamente, se debe examinar muy bien lo que implica el aumento de la dosis, ya que se podrían producir efectos colaterales imprevistos. Otras veces el autor sólo lo aconseja cuando fracasan otros tratamientos, y si se incluye como de primera línea puede ser que incluso se obtenga mayor éxito que el autor, pero tal vez mayores efectos colaterales.

Para el mismo caso puede que el autor plantee la administración de un fármaco antihipertensivo y haya evaluado los pacientes al mes y a los dos meses, pero no más allá. Se comprenderá que si se usa por un tiempo mayor, se está haciendo una nueva investigación, ya que la eficacia fue descrita hasta los dos meses, no sabiendo si el efecto al año o a los dos años sigue siendo beneficioso.

2. *Extrapolar datos de una población a un individuo.* Los síntomas de una enfermedad no siempre están presentes en todos los pacientes. Un hecho similar ocurre con las consideraciones terapéuticas. Las respuestas terapéuticas no son idénticas sino que hay variaciones que podrán ser mayores o menores.

Existen fármacos que suministrados a una población tienen una acción importante. Por ejemplo, los corticoides en una embarazada de menos de 34 semanas reducen significativamente la aparición de membrana hialina en el recién nacido, pero no totalmente. Es decir que existen

casos donde la medicación es efectiva, otros en la que es inefectiva, por lo que si se evalúan individualmente los resultados pueden ser contradictorios.

3. *Extrapolar datos de una población a otra.* Por razones geográficas, políticas, de costumbres, raciales, existen diferencias entre las poblaciones, independientemente del carácter genético. Por ejemplo la causa de las diarreas infantiles no es la misma en los países tropicales que en los templados. El aumento de peso en el embarazo no debe pasar de determinados valores. Esto es cierto mientras el peso previo sea adecuado a la talla. Pero cuando el peso previo al embarazo es inferior al que corresponde, el aumento debe ser superior al esperado en las bien nutridas.

Factibilidad de la aplicación

Una vez considerados los factores anteriores, es importante tener en cuenta la infraestructura disponible. Habitualmente la aplicación de una nueva tecnología implica la existencia de otras ya funcionando, si esto no ocurre los resultados pueden ser desalentadores.

La adecuación de los conocimientos a la tecnología disponible es quizá una de las etapas más difíciles y más importantes en los avances de la medicina actual.

El esquema trazado, o uno similar, es necesario para comprender en toda su magnitud un trabajo científico. No está realizado para destruir un trabajo, sino para realizar un análisis crítico que permita conocer los elementos positivos extraídos luego de su lectura.

Meta-análisis

El meta-análisis intenta sistematizar una revisión del conocimiento existente acerca de un tema. Busca, en una población definida, un resumen del efecto de una intervención (tratamiento o exposición a una variable) en la evolución de los pacientes^(13, 14).

En esta sistematización se distinguen dos etapas: una cualitativa y otra cuantitativa. La etapa cualitativa comprende una búsqueda exhaustiva de los trabajos así como su análisis y selección, que usen un diseño similar y un tratamiento parecido con la variable. La etapa cuantitativa, mediante métodos estadísticos, pondera la información de los estudios, dando como producto final una estimación resumida con un intervalo de confianza de 95%. A esta estimación, según el tipo de estudio, se le llamará: riesgo común, odd ratio común o intervalo de las diferencias.

El cuadro V muestra los resultados de un meta-análisis acerca del efecto de los corticoides sobre la mortalidad neonatal en caso de rotura prematura de las membranas ovulares⁽¹⁵⁾. Se observan los resultados de diversos au-

tores con su respectivo intervalo de confianza. Si el máximo valor del intervalo está por debajo de 1, como ocurre con el publicado por Arias y col. ⁽¹⁶⁾, se dice que los corticoides tienen un efecto protector, y que este efecto es significativo. En la misma tabla se puede observar que aunque una sola publicación sea significativa, cuando se resumen los datos (lo que se dice habitualmente tendencia) usando la prueba de Mantel-Haenszel, se ve que los corticoides tienen una acción protectora sobre la mortalidad neonatal. Cuando el odd ratio es mayor que 1 se tiene que el factor es significativamente de riesgo ⁽¹⁷⁻²⁰⁾.

Résumé

La prise de décisions, soit afin d'intervenir ou pas, face à un problème du patient, est une tâche quotidienne du clinicien. Une bonne décision exige un diagnostic correct. Celui-ci est basé sur un interrogatoire, un examen clinique et parfois des "examens paracliniques". Grâce à la technologie actuelle, le diagnostic est beaucoup plus précis, ainsi que la physiopathologie de la maladie. Une évaluation permanente des procédés diagnostiques aide à prendre des décisions plus logiques. Cependant, plus il y a de publications, plus les décisions médicales sont exposées aux critiques, et peut-être même elles deviendront plus changeantes. La meilleure décision sera toujours celle qui s'ajustera à la réalité du patient. Cet article veut donner au médecin clinique une méthodologie qui l'aide à évaluer l'information, de sorte qu'il puisse prendre de meilleures décisions.

Summary

The undertaking of decision as to whether decide surgery or abstain therefrom constitutes a daily task posed before the clinician. A correct decision calls for a correct diagnosis. Such an undertaking is based on the basis of questioning, clinical examination, and many times supplemented with the so-called "paraclinical examinations". Present-day technologic revolution has enabled to define to a larger extent diagnostic measures as well as the physiopathology of the disease, which, along with a constant evaluation of the diagnostic procedures, constitute a great help in the taking of more logical decisions. All the same, the substantiation or rejection of specific findings, sometimes of a contradictory nature, may challenge decisions, which might otherwise appear logical. The larger the number of publications, the faster will they be submitted to criticism in the field of medical decisions and will possibly be more changing. The best decision will always involve the one adjusted to the patient's actual condition. The present article attempts to transfer

to the practical physician a methodology enabling him to evaluate available rating of information rendering possible ever-growing better decisions.

Bibliografía

1. **Riegelman R K.** Studying a study a testing a test. Boston: Little Brown, 1981.
2. **Feinstein A R.** Clinical Biostatistics. Saint Louis: Mosby, 1977.
3. **Eddy D M.** Clinical Decision Making: from theory to practice. JAMA 1990; 263: 287-90.
4. **McAlister G.** Catarata congénita causada por rubéola materna. In: Buck C, Llopis A, Najera E, Terris M, rec. El desafío de la epidemiología. Washington: OPS/OMS, 1988: 458-67 (Publicación científica, 505).
5. **Sheridan M D.** Final report of a prospective study of children whose mothers had rubella in early pregnancy. Br Med J 1964; 2: 536-9.
6. **Levin M L, Goldstein H, Gerhardt P R.** Cancer and tobacco smoking. JAMA 1950; 143: 336-8.
7. **Dool R, Bradford Hill A.** El hábito de fumar y el carcinoma de pulmón: informe preliminar. In: Buck C, Llopis A, Najera E, Terris M. "El desafío de la epidemiología". Washington: OPS/OMS. 1988: 511-29. (Publicación científica, 305).
8. **Doll R, Bradford Hill A.** Mortality in relation to smoking: Ten year's observations of british doctors. Br Med J 1964; 1: 1399-1410.
9. **Doll R, Bradford Hill A.** Mortality in relation to smoking: Ten year's observations of british doctors. Br Med J 1964; 1: 1460-7.
10. **Marshall G, Blacklock J W S, Cameron C et al.** Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. Br Med J 1948; 2: 769-82.
11. **Feinstein A R, Wood H F et al.** A controlled study of three methods of prophylaxis against streptococcal infection in a population of rheumatic children II. Results of the three years of the study, including for evaluating the maintenance of oral prophylaxis. N Engl J Med 1959; 260: 697-702.
12. **Gilbert N.** Estadística. México: Interamericana, 1980.
13. **Sinclair J C, Brcken M B.** Effective care of the newborn infant. Oxford: University Press, 1992.
14. **Light R J.** Accumulating evidence: using meta-analysis to carry out research reviews in Pediatrics. 1986; 78: 1145-7.
15. **Estol P, Poseiro J J, Schwarcz R.** Corticoides y maduración pulmonar fetal en gestaciones pretérmino con rotura prematura de membranas: efectos perinatales. Clin Invest Ginecol Obstetr 1992; 19: 59-65.
16. **Arias A, Knight A, Tomich P.** A retrospective study on the effects of steroids a administration and prolongation of the latent phase in patients with preterm premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 1059-63.
17. **Nelson L, Meirs P, Hatjis C, Ernest J, Dillard R, Schey H.** Premature rupture of membranes: a prospective, randomized evaluation of steroids, laten phase, and expectand management. Obstet Gynecol 1985; 66: 55-8.
18. **Iams J, Talbert M, Borrow H, Sach L.** Management of preterm prematurely ruptured membranes: a prospective randomized comparison of observation versus use of steroids and time delibery. Am J Obstet Gynecol 1985; 151: 32-8.
19. **Morales W, Diebel D, Lazar A, Zadrozny D.** The effect of antenatal dexamethasona administration on the prevention of respiratory distress syndrome in preterm gestation with premature rupture of membranes. Am J Obstet Gynecol 1986; 154: 591-5.
20. **Garite T, Freeman R, Linzey E, Braley P, Dorchester W.** Prospective randomized study of corticosteroids in the management of premature rupture of membranes and the premature gestation. Am J Obstet Gynecol 1981; 141: 508.