

# Revista Argentina de Salud Pública

ISSN 1852-8724  
ISSN 1853-810X  
Reg. Prop. Intelectual  
N° 5109881

Vol. 5 - N° 18  
Marzo 2014  
Buenos Aires, Argentina

UNA PUBLICACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN

## ARTÍCULOS ORIGINALES

### Evaluación económica del tratamiento de la hepatitis B crónica en la provincia de Misiones

Fernando Javier Barreyro, Raúl Salomón Marucci

### Morbilidad severa materna y neonatal: vigilancia en servicios y capacidad de respuesta del sistema de salud

Edgardo Abalos, Daniel Giordano, Cintia Majic, Elba Mirta Morales, José Ignacio Peretti, Silvina Ramos

### Vigilancia intensificada de leptospirosis en Santa Fe y Entre Ríos (2012-2013)

María C. Cudós, Noelia Landolt, Paulina Jacob, María F Schmeling, Yosena Chiani, Sandra Brazza, Abel Gómez Celora, Eduardo Anchart, María A Uboldí, Norma B Vanasco

### Sentidos en las narrativas sobre cáncer colorrectal en población sana: aportes para una estrategia de prevención en Argentina

Alejandro Capriati, Silvina Ramos, Cecilia Tamburrino



Torre de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud  
"Dr. Carlos G. Malbrán"

PUBLICACIÓN INDIZADA EN:



Ministerio de  
Salud  
Presidencia de la Nación



# Revista Argentina de Salud Pública

Vol. 5 - N° 18 - Marzo 2014  
 Publicación trimestral  
 ISSN 1852-8724 - impreso  
 ISSN 1853-810X - en línea  
 Reg. Prop. Intelectual N° 5109881

La Revista Argentina de Salud Pública publica artículos originales de investigaciones, revisiones sobre distintos aspectos de la Salud Pública, intervenciones sanitarias y análisis epidemiológicos, con el propósito de difundir la evidencia científica a los tomadores de decisión, miembros del equipo de salud, investigadores y docentes de los distintos sistemas de salud, centros de investigación, sociedades científicas, asociaciones de profesionales de la salud y universidades de Latinoamérica.

## EDITOR - PROPIETARIO

Ministerio de Salud de la Nación. Argentina  
 Av. 9 de Julio 1925. (C1073ABA) Buenos Aires. Argentina.  
 Tel.: 54 11 4379-9000 - www.msal.gov.ar  
 Ministro: Dr. Juan Luis Manzur

## CORRESPONDENCIA A:

Comisión Nacional Salud Investiga  
 Av. Rivadavia 877 piso 3 (C1002AAG)  
 Buenos Aires. Argentina.  
 Tel.: 011 4331 4645 / 48  
 www.saludinvestiga.org.ar  
 rasp@msal.gov.ar

## CONSEJO ASESOR

**Ministerio de Salud de la Nación:** Dr. Eduardo Bustos Villar, Dr. Gabriel Yedlin, Cdor. Eduardo Garvich, Dr. Daniel Yedlin, Dra. Andrea Carbone, Dr. Carlos Devani, Dra. Marina Kosacoff, Dr. Andrés Leibovich, Dra. Silvia Pérez, Dr. Raúl Penna, Dr. Javier Osatnik, Valeria Zapsochny, Dr. Ernesto de Titto, Dr. Guillermo Williams, Dra. Isabel Duré, Lic. Tomás Pippo, Dr. Carlos Chiale.  
 Dr. Ginés González García. **Embajador de Argentina en Chile.** Lic. Silvina Ramos. **Centro de Estudios de Estado y Sociedad.** Dr. Pedro Cahn. **Fundación Huésped.** Dr. Daniel Stambouljan. **Fundación Centros de Estudios Infectológicos.** Dr. Reinaldo Chacón. **Fundación para la Investigación y Prevención del Cáncer.** Dr. Horacio Lejarraga. **Hospital Garrahan.** Dra. Mercedes Weissenbacher. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Dr. José María Paganini. **Centro Interdisciplinario Universitario para la Salud.** Dr. Paulo Buss. **Fundación Oswaldo Cruz.**

## COMITÉ CIENTÍFICO

Edgardo Abalos. **Centro Rosarino de Estudios Perinatales.** Mónica Abramzon. **Universidad de Buenos Aires (UBA).** Graciela Abriata. **Ministerio de Salud de la Nación (MSN).** Patricia Aguirre. **Instituto de Altos Estudios Sociales-Universidad Nacional de San Martín.** Adriana Alberti. **UBA.** José Alfie. **Hospital Italiano de Buenos Aires.** Fernando Althabe. **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.** Juan Altuna. **MSN.** Analía Amarilla. **MSN.** Hugo Ambrune. **MSN.** Paola Amiotti. **Servicio Nacional de Sanidad y Calidad Agroalimentaria.** María Marta Andreatta. **Centro de Investigaciones y Estudios sobre Cultura y Sociedad (CONICET-UNC).** Victoria Barreda. **UBA.** Waldo Bellosio. **Hospital Italiano de Buenos Aires.** Daniel Beltramino. **Sociedad Argentina de Pediatría.** Ricardo Bernztein. **MSN.** Mabel Bianco. **Fundación para Estudio e Investigación de la Mujer.** Claudio Bloch. **MSN.** Rosa Bologna. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** José Bonet. **Fundación Favalaro.** Octavio Bonet. **Universidade Federal do Rio de Janeiro. Brasil.** Marcelo Bortman. **Banco Mundial.** Juan Carlos Bossio. **Universidad Nacional del Litoral.** Carlos Bregni. **Academia Nacional de Farmacia y Bioquímica.** Natalia Casas. **MSN.** María Gracia Caletti. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Haroldo Capurro. **Centro Rosarino de Estudios Perinatales.** Pedro Casserly. **UBA.** Yamila Comes. **Ministerio de Salud de la Provincia de Buenos Aires.** Mónica Confalone. **Instituto de Investigaciones Epidemiológicas.** Ezequiel Consiglio. **Universidad Nacional de La Matanza.** Lilian Corra. **Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente.** Mario Deluca. **Instituto de Investigaciones Epidemiológicas.** Pablo Durán. **Organización Panamericana de la Salud.** Horacio Echenique. **MSN.** María Eugenia Esandi. **Instituto de Investigaciones Epidemiológicas.** Diana Fariña. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Daniel Ferrante. **MSN.** Silvana Ferreira Bento. **Universidade Estadual de Campinas.** Liliana Findling. **Instituto de Investigaciones Gino Germani.** Juan José Gagliardino. **Centro de Endocrinología Experimental y Aplicada.** Marcelo García Diéguez. **Universidad Nacional del Sur.** Bárbara García Godoy. **UBA.** Mónica Gogna. **UBA - CONICET.** Ángela Gentile. **SENASA.** Ángela Spagnuolo de Gentile. **Sociedad Argentina de Pediatría.** Sandra Gerlero. **Universidad Nacional de Rosario.** Dante Graña. **Fundación "Avedis Donabedian".** Mabel Grimberg. **CONICET.** Nathalia Katz. **MSN.** Jonatan Konfino. **MSN.** Ana Lía Kornblit. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Pedro Kremer. **MSN.** Isabel Kurlat. **MSN.** Graciela Laplacette. **UBA.** Sebastián Laspiur. **MSN.** Roberto Lede. **ANMAT.** Horacio Lopardo. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Elsa López. **UBA.** Luis Loyola. **Universidad Nacional de Cuyo.** Leandro Luciani Conde. **Universidad Nacional de Lanús.** Nora Luedicke. **MSN.** Florencia Luna. **Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales.** Daniel Maceira. **Centro de Estudios de Estado y Sociedad.** Susana Margulies. **UBA.** Carmen Mazza. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Raúl Mejía. **Hospital de Clínicas "José de San Martín".** Raúl Mercer. **Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales.** Mauricio Monsalvo. **MSN.** Verónica Monti. **Asociación Argentina de Médicos por el Medio Ambiente.** Mabel Mora. **Hospital Materno Infantil de San Isidro.** Susana Murillo. **UBA.** Pablo Orellano. **MSN.** Otto Orsingher. **ANMAT.** Alejandra Pantelides. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Mario Pechery. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Virgilio Petrungero. **Instituto Técnico para la Acreditación de Establecimientos de Salud.** Iván Redini. **MSN.** Carlos Ripoll. **Ministerio de Salud de la Provincia de Jujuy.** Marta Rivas. **INEI-ANLIS.** Josefa Rodríguez. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Susana Rodríguez. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Mariana Romero. **Centro de Estudios de Estado y Sociedad.** María Teresa Rosanova. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Ana Rosato. **UBA-UNER.** Adolfo Rubinstein. **Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria.** Andrés Ruiz. **MSN.** Fernanda Sabio. **Universidad Nacional de Quilmes.** Patricia Saidón. **Hospital "Ramos Mejía".** Daniel Salomón. **Instituto Nacional de Medicina Tropical.** Elsa Segura. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Alfredo César Seijo. **Hospital de Infecciosas "F. Muñoz".** Sergio Sosa Estani. **MSN.** Alicia Stolkner. **UBA.** Ana Tambussi. **Hospital "Ramos Mejía".** Marta Vacchino. **Universidad Nacional de Mar del Plata.** Néstor Vain. **Fundación para la Salud Materno Infantil.** Carlos Vasallo. **Universidad de San Andrés.** Mario Virgolini. **MSN.** Carla Vizzotti. **MSN.** Jorge Zarzur. **MSN.**

## COMITÉ EDITORIAL

**Director General:** Dr. Jaime Lazovski  
**Director Científico:** Dr. Abraam Sonis  
**Directora Editorial:** Lic. Carolina O'Donnell  
**Coordinadora Científica:** Lic. Fernanda Bonet  
**Editores Científicos:** Dr. Oscar Ianovsky, Dr. Manuel Lago  
**Coordinador Editorial:** Lic. Marcelo Barbieri  
**Coordinadora Ejecutiva:** Lic. Natacha Traverso Vior

## EQUIPO EDITORIAL

**Diseño gráfico:** Glicela Díaz  
**Corrector de estilo:** Mariano Grynszpan

# SUMARIO

## Revista Argentina de Salud Pública

Vol. 5 - N° 18 - Marzo 2014 - Publicación trimestral

ISSN 1852-8724 - impreso

ISSN 1853-810X - en línea

Reg. Prop. Intelectual N° 5109881

<b>EDITORIAL</b> .....	<b>5</b>	<b>REVISIONES</b> .....	<b>37</b>
RECONOCIMIENTO A LOS MIEMBROS DEL COMITÉ CIENTÍFICO		EFFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL VERSUS BIDIMENSIONAL TRAS CIRUGÍA DE CÁNCER DE MAMA TEMPRANO	
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b> .....	<b>6</b>	Roberto Ledo, Pablo Copertari, Norberto Barabini, Virgilio Petrungraro	
EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EN LA PROVINCIA DE MISIONES		<b>SALA DE SITUACIÓN</b> .....	<b>43</b>
Fernando Javier Barreyro, Raúl Salomón Marucci		VIGILANCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD: LA EXPERIENCIA EN ARGENTINA	
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b> .....	<b>15</b>	Gonzalo Corral, Norma Peralta, Roberto Giordano Lerena, Diego Arcidiácono, Laura Fernández, Carolina Díaz, María de los Ángeles Cabral, Mabel Clemente	
MORBILIDAD SEVERA MATERNA Y NEONATAL: VIGILANCIA EN SERVICIOS Y CAPACIDAD DE RESPUESTA DEL SISTEMA DE SALUD		<b>HITOS Y PROTAGONISTAS</b> .....	<b>48</b>
Edgardo Abalos, Daniel Giordano, Cintia Majic, Elba Mirta Morales, José Ignacio Peretti, Silvina Ramos		LA EPIDEMIA DE FIEBRE AMARILLA EN BUENOS AIRES	
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b> .....	<b>24</b>	Federico Pégola	
VIGILANCIA INTENSIFICADA DE LEPTOSPIROSIS EN SANTA FE Y ENTRE RÍOS (2012-2013)		<b>INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES</b> .....	<b>50</b>
María C. Cudós, Noelia Landolt, Paulina Jacob, María F Schmeling, Yosena Chiani, Sandra Brazza, Abel Gómez Celora, Eduardo Anchart, María A Uboldi, Norma B Vanasco.			
<b>ARTÍCULO ORIGINAL</b> .....	<b>31</b>		
SENTIDOS EN LAS NARRATIVAS SOBRE CÁNCER COLORECTAL EN POBLACIÓN SANA: APORTES PARA UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN EN ARGENTINA			
Alejandro Capriati, Silvina Ramos, Cecilia Tamburrino			

Cómo citar esta revista: Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18)

## EDITORIAL

## RECONOCIMIENTO A LOS MIEMBROS DEL COMITÉ CIENTÍFICO

La Revista Argentina de Salud Pública lleva ya más de cuatro años publicando información destinada a difundir la evidencia científica entre los tomadores de decisión sanitaria, miembros de equipos de salud, investigadores y docentes, centros de investigación, sociedades científicas, asociaciones de profesionales de la salud y universidades del país y Latinoamérica.

La publicación ininterrumpida de la Revista ha sido posible gracias al esfuerzo colectivo de múltiples actores. En esta oportunidad, el Comité Editorial expresa su reconocimiento a los miembros del Comité Científico que se han desempeñado como evaluadores externos de los artículos científicos presentados durante estos años de labor. Académicos, científicos e investigadores han contribuido con sus invalorable y desinteresados aportes de conocimientos durante el proceso de evaluación externa de los artículos. Esta instancia de revisión por pares, fundamental en el procedimiento editorial, es un proceso crítico

y dinámico que ayuda a autores y editores en el esfuerzo por mejorar la calidad de los artículos.

La colaboración de los evaluadores ha contribuido también para que la Revista Argentina de Salud Pública sea indizada en la base de datos LILACS –Literatura Latinoamericana y del Caribe en Ciencias de la Salud– e incorporada al catálogo de publicaciones de Latindex –Sistema Regional de Información en Línea para Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal–.

A fines de hacer explícito este reconocimiento, el Comité Editorial ha decidido que al finalizar cada volumen de la Revista se destaque a los miembros del Comité Científico que hayan participado como evaluadores en el volumen inmediato anterior.

Vaya entonces nuestro agradecimiento a quienes a través de su aporte intelectual hacen posible la vigencia de este instrumento de comunicación al servicio de la Salud Pública.

## Comité Editorial

Revista Argentina de Salud Pública  
Ministerio de Salud de la Nación

## Evaluadores externos que participaron en el Volumen 4 de la Revista Argentina de Salud Pública

Abriatta Graciela  
Althabe Fernando  
Altuna Juan  
Andreatta María Marta  
Belloso Waldo  
Bianco Mabel  
Bonet Octavio  
Bortman Marcelo  
Bregni Carlos  
Casas Natalia  
Casserly Pedro  
Consiglio Ezequiel

de Titto Ernesto  
Esandi Eugenia  
Ferrante Daniel  
Ferreira Bento Silvana  
Findling Liliana  
Gogna Mónica  
Graña Dante  
Grimberg Mabel  
Konfino Jonatan  
Laplacette Graciela  
Maceira Daniel  
Margulies Susana

Orsingher Otto  
Petrunaro Virgilio  
Redini Iván  
Rivas Marta  
Romero Mariana  
Rubinstein Adolfo  
Salomón Daniel  
Seijo Alfredo  
Tambussi Ana  
Vacchino Marta  
Virgolini Mario

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## EVALUACIÓN ECONÓMICA DEL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS B CRÓNICA EN LA PROVINCIA DE MISIONES

### Economic Evaluation of Treatment of Chronic Hepatitis B in the Province of Misiones

Fernando Javier Barreyro,<sup>1</sup> Raúl Salomón Marucci<sup>1</sup>

**RESUMEN.** **INTRODUCCIÓN:** La infección crónica por hepatitis B representa una importante carga sanitaria en el mundo y en Argentina. Existen varias estrategias terapéuticas, cuyo objetivo es reducir la carga viral. **OBJETIVO:** Evaluar la costo-efectividad de las diferentes estrategias de tratamiento, tanto en pacientes positivos como negativos al antígeno e de hepatitis B (HBeAg). **MÉTODOS:** Se utilizó un modelo de decisión determinístico, que contempló los principales estados de salud asociados al virus de la hepatitis B desde la perspectiva del sistema de seguridad social de Misiones en un lapso de 10 años. Se recabaron los costos de las drogas, de los eventos clínicos y sus complicaciones. Se efectuaron diversos análisis de sensibilidad de una vía para evaluar la incertidumbre. **RESULTADOS:** El tratamiento con monoterapia de tenofovir se asoció con menores costos y mayor eficacia. Esto se demostró tanto en pacientes positivos como negativos al HBeAg, donde se observó un ahorro, con un costo inferior a un producto bruto interno per cápita por año de vida ajustado por calidad y tasa de costo-efectividad incremental dominante en ambos escenarios. Los análisis de sensibilidad confirmaron los valores del escenario base (con el costo del tenofovir como variable de mayor influencia). **CONCLUSIONES:** El tratamiento con tenofovir resultó ser relativamente ahorrrativo en términos de costos. Estos modelos podrían facilitar la toma de decisiones por parte de las autoridades de salud pública de Misiones.

**ABSTRACT.** **INTRODUCTION:** Chronic infection by hepatitis B is a serious health burden worldwide and in Argentina. There are several therapeutic strategies aiming at reducing the viral load. **OBJECTIVE:** To evaluate the cost-effectiveness of different treatment strategies, both in hepatitis B e antigen (HBeAg)-positive and -negative patients. **METHODS:** A deterministic decision model was used, which considered the main health outcomes associated with hepatitis B virus from the perspective of social security system of the province of Misiones in a 10-year term. The study collected data about costs of drugs, clinical events and complications. Several one-way sensitivity analyses were performed to evaluate uncertainty. **RESULTS:** Treatment with Tenofovir monotherapy was associated with lower costs and higher efficacy. This was proved both in HBeAg-positive and -negative patients, since Tenofovir treatment was cost-saving, with a cost lower than one gross domestic product per capita per quality-adjusted life year, being the incremental cost-effectiveness rate strategy dominant in both scenarios. Sensitivity analyses confirmed the values of the baseline scenario and showed that the most influential parameter was Tenofovir cost. **CONCLUSIONS:** Tenofovir treatment proved to be relatively cost-saving. These models may be useful for the decision-making by public health authorities in the province of Misiones.

**PALABRAS CLAVE:** Virus de la hepatitis B - Costo-efectividad - Hepatitis B crónica - Carcinoma hepatocelular

**KEY WORDS:** Hepatitis B virus - Cost-effectiveness - Chronic hepatitis B - Hepatocellular carcinoma

<sup>1</sup> Departamento de Microbiología, Universidad Nacional de Misiones

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Beca "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 17 de octubre de 2013

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 18 de febrero de 2014

**CORRESPONDENCIA A:** Fernando Javier Barreyro  
Correo electrónico: ferbarreyro@hotmail.com

### INTRODUCCIÓN

La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) representa una gran carga para los sistemas de salud a nivel global.<sup>1, 2</sup> Se estima que más de 350 millones de personas se encuentran infectadas en el mundo.<sup>3</sup> En Latinoamérica, incluida Argentina, el conocimiento de la epidemiología es incompleto.<sup>4</sup> Los datos existentes demuestran que el VHB se comporta como una enfermedad endémica, con un patrón de distribución poco uniforme y variaciones geográficas, sociales y culturales.<sup>5</sup> Se asume la existencia de más de 6 millones de portadores crónicos y 400.000 casos incidentes por año. Según las estimaciones, el 30% de las personas crónicamente infectadas desarrollará una enfermedad hepática progresiva y fatal, y un 25% de esos pacientes morirá a causa de una complicación de la hepatitis B crónica (HBC).<sup>6,7</sup> A pesar de la implementación de programas de

vacunación en varios países, la situación sigue siendo frecuente en el mundo. Sin eficientes medidas de detección, control y tratamiento, la HBC puede evolucionar a cirrosis o carcinoma hepatocelular (CHC) en hasta el 25% de las personas crónicamente infectadas.<sup>8</sup> En este contexto, los estudios realizados en Argentina muestran una seroprevalencia promedio baja (2,1%), con variaciones intrarregionales.<sup>9</sup> El riesgo de progresión de una infección viral crónica a cirrosis compensada (CC), cirrosis descompensada (CD) y CHC está fuertemente ligado a la carga viral en sangre, independientemente de la presencia o ausencia del antígeno e (HBeAg).<sup>10,11</sup> Por lo tanto, la supresión de la replicación del VHB es actualmente un objetivo terapéutico importante para prevenir la progresión de la enfermedad.<sup>9</sup> Los costos médicos asociados al tratamiento de sostén y a las complicaciones de la HBC generan una gran presión para el sistema de salud, lo que obliga a ofrecer un tratamiento efectivo para reducir la carga viral en sangre a niveles indetectables.<sup>10-12</sup> Las opciones terapéuticas disponibles en Argentina, EE.UU. y Europa incluyen el interferón  $\alpha$  convencional o pegilado y análogos de nucleósidos/nucleótidos (NUCS).<sup>9</sup> El interferón se administra por vía subcutánea, y su principal ventaja es la ausencia de resistencia. Sin embargo, su uso está limitado por efectos secundarios frecuentes y el hecho de que posee un efecto antiviral moderado sobre la hepatitis B. Los NUCS se caracterizan por una amplia variación en términos de eficacia e inducción de resistencia viral; en general, todos ellos presentan muy escasos eventos adversos. Los NUCS de primera generación, como lamivudina y adefovir, son agentes orales cuyo principal inconveniente es la elevada resistencia viral. La telbivudina es un potente inhibidor del VHB, pero también se encuentra asociada con una alta tasa de resistencia viral. Por el contrario, los NUCS de última generación, como entecavir y tenofovir, se caracterizan por ser potentes inhibidores del VHB con una baja o nula resistencia viral. El criterio de elección del tratamiento inicial debería ser individualizado y basarse en parámetros como probabilidad de respuesta, edad, presencia o no de cirrosis, comorbilidades asociadas, resistencia a las drogas y sus costos, entre otros.<sup>14,2,9</sup> Recientemente, las asociaciones de hepatología americana (AASLD, 2009),<sup>13</sup> europea (EASL, 2012)<sup>2</sup> y argentina (AAEEH, 2011)<sup>9</sup> han recomendado entecavir, tenofovir o interferón pegilado (Peg-IFN) como tratamiento de primera línea, tanto para los pacientes positivos como negativos al HBeAg. Sin embargo, estas recomendaciones no tienen en cuenta los costos del tratamiento y del seguimiento clínico.

Según datos preliminares tomados del Banco de Sangre de la Provincia de Misiones, se ha detectado una elevada prevalencia de VHB en esa jurisdicción, y se estima que más de 10.000 personas padecen de HBC.

Las evaluaciones económicas sanitarias son herramientas muy utilizadas en el mundo desarrollado y se emplean cada vez más en esta región para la toma de decisiones.<sup>15,16</sup> Proporcionan un marco cuyo objetivo es orientar la asignación de recursos de manera eficiente. En la provincia de Misiones,

los análisis clínico-económicos de costo-efectividad en hepatitis B son necesarios para evaluar si existe beneficio en la elección del tratamiento, sin la necesidad de realizar estudios prospectivos altamente costosos y prolongados. Por lo tanto, en un contexto global de recursos limitados en salud, las consideraciones farmacoeconómicas son un factor fundamental para mejorar las políticas sanitarias y tomar decisiones más adecuadas sobre la asignación de recursos. Por ello se realizó un análisis económico dirigido a evaluar los tratamientos autorizados en Argentina para la HBC, siguiendo las recomendaciones de la AAEEH-2011<sup>9</sup> y teniendo en cuenta los costos sanitarios del Instituto de Previsión Social (IPS) de la Provincia de Misiones. El objetivo de este estudio fue analizar la costo-efectividad de los diferentes tratamientos antivirales orales en una cohorte de pacientes positivos y negativos al HBeAg, siguiendo las directrices de la AAEEH.

## MÉTODOS

Se recurrió a un modelo de decisión clínica utilizado previamente y diseñado por Yuan.<sup>14</sup> Dicho modelo o árbol de decisión presentó un horizonte temporal de 10 años en una cohorte de 1.000 pacientes y apuntó a evaluar la costo-efectividad del tratamiento en pacientes de 35 años de edad con HBC, comparado con otro grupo de pacientes en iguales condiciones pero sin tratamiento. Todos los pacientes del modelo padecían HBC sin coinfección concomitante con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) o el virus de la hepatitis C (VHC). Dado que las poblaciones de pacientes positivos y negativos al HBeAg presentan un curso clínico diferente, el pronóstico y la respuesta al tratamiento fueron asignados de forma particular a cada grupo, analizando cada escenario. En el modelo, el pronóstico posible del individuo se dividió en estados de salud distintos. A cada uno de ellos se asignaron los costos y beneficios, y los de los tratamientos comparativos se estimaron de acuerdo con el tiempo de permanencia en cada estado. La construcción del modelo de decisión con sus respectivos análisis se realizó mediante el *software* Treeage Pro 2009.

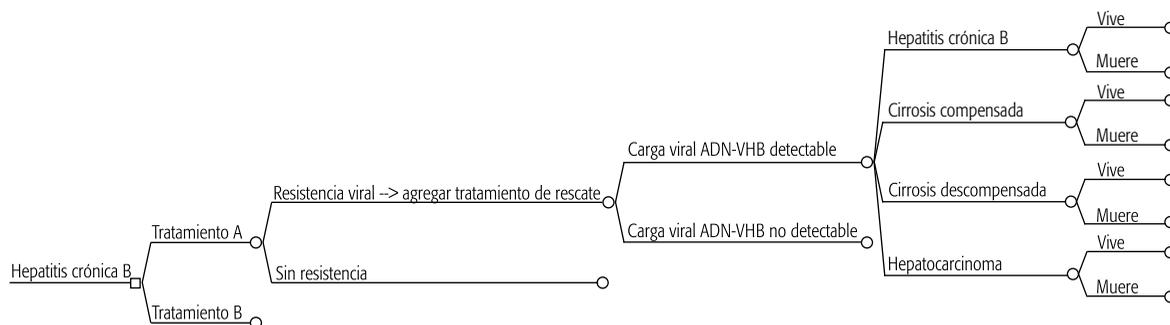
El modelo de decisión, representado en la Figura 1, se estructuró con los siguientes supuestos:

- Al entrar en el modelo, los sujetos con diagnóstico de HBC *naïve* de tratamiento reciben una de las siguientes opciones: 1) sin tratamiento, 2) monoterapia con tenofovir, 3) monoterapia con lamivudina, 4) monoterapia con adefovir, 5) monoterapia con entecavir, 6) monoterapia con telbivudina, y 7) monoterapia con Peg-IFN.

- Los sujetos que no responden al tratamiento, o que desarrollan resistencia, reciben un tratamiento de rescate siguiendo las guías clínicas (AASLD, EASL, AAEEH), es decir, se agrega al tratamiento inicial un segundo fármaco. En el caso de Peg-IFN, el tratamiento se suspende al año; para quienes no responden, se inicia tenofovir o entecavir, de acuerdo con el esquema 1 (tratamiento inicial / tratamiento de rescate):

De acuerdo con las guías clínicas de EASL,<sup>2</sup> AAEEH<sup>9</sup> y

FIGURA 1. Modelo o árbol de decisión.



Fuente: elaboración propia

## ESQUEMA 1.

Tratamiento inicial		Tratamiento de rescate
Tenofovir	→	agregar Entecavir
Lamivudina	→	agregar Tenofovir
Adefovir	→	agregar Entecavir
Entecavir	→	agregar Tenofovir
Telbivudina	→	agregar Tenofovir
Peg-IFN	→	agregar a Entecavir o Tenofovir

Fuente: elaboración propia

AASLD<sup>13</sup>, la respuesta virológica se logra cuando el nivel de carga viral ADN-VHB se reduce por debajo del límite de detección, dando por resultado una remisión bioquímica, la mejoría histológica y la prevención de complicaciones. En este modelo se utilizaron los datos sobre probabilidad anual de padecer diversas complicaciones de la enfermedad (CC, CD, CHC y finalmente la muerte) en los pacientes con respuesta virológica (ADN-VHB <300 a 400 copias/ml o no detectable) o sin respuesta virológica (ADN del VHB >300-400 copias/ml). Esto implica que las probabilidades de complicación de los estados de salud dependen del nivel de ADN del VHB.<sup>10,11</sup> Los datos de efectividad y resistencia de los diferentes tratamientos se muestran en la Tabla 1. Los datos clínico-epidemiológicos aparecen en la Tabla 2.

A partir de los datos obtenidos de las guías clínicas de EASL,<sup>2</sup> AAEH,<sup>9</sup> AASLD<sup>13</sup> y del estudio REVEAL<sup>10,11</sup> (que evaluó la probabilidad de desarrollar CC, CD o CHC en pacientes con HBC sin tratamiento de acuerdo con su carga viral) y los datos de eficacia de las drogas (datos de guías clínicas basados en ensayos sobre carga viral luego de instaurado el tratamiento, (Tabla 1), el modelo permitió estimar el número de CC, CD y CHC en el transcurso del tiempo.

Dado que en Misiones se estima una cobertura del 50-60% en el sistema de salud provincial a través de la seguridad social, el análisis tuvo en cuenta la ponderación de costos siguiendo la perspectiva del IPS. Los costos y años de vida fueron descontados a una tasa anual del 3%.

Sólo los costos directos de atención (es decir, los costos de los servicios de salud) fueron considerados en el análisis, que se realizó a partir de la perspectiva del IPS de Misiones en el período correspondiente a 2012 (Tabla 3). Estos gastos se refirieron a los costos anuales por persona y las erogaciones relacionadas con el diagnóstico de la

enfermedad, las pruebas de laboratorio, los tratamientos, el seguimiento y las complicaciones (CC, CD, CHC y trasplante hepático). El costo promedio de las diferentes etapas de la enfermedad y los tratamientos se calculó sobre la base de los valores de 2012 (IPS), expresados en pesos argentinos. Los costos unitarios de los medicamentos se basaron en las dosis recomendadas en las guías clínicas (AAEEH, AASLD, EASL) y los precios obtenidos de las licitaciones realizadas por el IPS en 2011-2012; se determinó el valor anual de tratamiento para cada estrategia. Para estimar el uso de recursos, se incluyeron los diferentes eventos posibles para cada una de las complicaciones evaluadas: para la CD y el CHC se consideraron los costos del síndrome hepatorenal, la encefalopatía hepática, la ascitis, la hemorragia digestiva, las principales infecciones asociadas (neumonía, peritonitis bacteriana espontánea e infecciones del tracto urinario) y el trasplante hepático, que se ponderaron por su frecuencia en cada estado (datos obtenidos de guías de práctica clínica y otras fuentes bibliográficas).<sup>13,2,9</sup> Se tuvieron en cuenta las principales categorías de costos directos utilizados, incluido el consumo de recursos en el control ambulatorio y en la internación. El estudio comprendió las consultas médicas, las determinaciones de laboratorio, las prácticas de diagnóstico por imágenes, las prácticas quirúrgicas, los períodos de internación en los distintos niveles de atención, los medicamentos, el material descartable durante la internación y el trasplante, entre otros. Para la derivación del costo anualizado del trasplante hepático, se tomó en cuenta la supervivencia de los pacientes trasplantados y se calculó el costo durante el primer año y los subsiguientes, incluida la medicación inmunosupresora. Con estos datos se estimó el costo ponderado del trasplante por individuo por año. En el caso del CHC se consideraron como alternativas terapéuticas los costos del tratamiento médico (quimioembolización, alcoholización, ablación por radiofrecuencia, etc.), la hepatectomía y el trasplante hepático.

La expectativa de vida según edad y sexo fue estimada sobre la base de las estadísticas vitales publicadas para la población general argentina.<sup>15</sup> Para la CD y el CHC, se calculó a partir de una aproximación exponencial descendente de la expectativa de vida (DEALE).<sup>16</sup> La mortalidad

TABLA 1. Efectividad y resistencia de los diferentes tratamientos antivirales.

Estrategia	Respuesta virológica (%)	Referencias	Tasa de resistencia (%)	Referencias
Pacientes positivos al HBeAg				
Tenofovir	76	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0 Años >5: 0,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Lamivudina	39	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 24,0 Años >5: 70,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Adefovir dipivoxil	21	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0 Años >5: 29,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Entecavir	67	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,2 Años >5: 1,2	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Telbivudina	60	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 4,0 Años >5: 22,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Tratamiento de rescate	60	Asumido	Año 1: 0,0 Años >5: 0,0	Asumido
Pacientes positivos al HBeAg				
Tenofovir	93	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0% Años >5: 0,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Lamivudina	72	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 24,0 Años >5: 70,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Adefovir	51	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,0 Años >5: 29,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Entecavir	90	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 0,2 Años >5: 1,2	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Telbivudina	88	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009	Año 1: 4,0 Años >5: 22,0	AAEEH 2011 EASL 2012 AASLD 2009
Tratamiento de rescate	60	Asumido	Año 1: 0,0 Años >5: 0,0	Asumido

Fuente: elaboración propia

anual fue asumida como 23,3% para el CHC y 14,4% para la CD.<sup>17,18</sup> A fin de evitar un doble conteo de los años de vida perdidos en aquellos pacientes con múltiples eventos, se supuso que:

- si los pacientes presentaban CHC y CC o CD y CC, sólo se les asignaría la expectativa de vida del CHC o la CD;
- nadie presentaría en forma simultánea CD y CHC.

Estas suposiciones se basaron en los datos sobre pro-

gresión de la enfermedad del estudio REVEAL.<sup>10,11</sup> A todos los pacientes con HBC se les asignó una utilidad basal de 0,81 a su ingreso. Esto significa que un año de vida en un paciente con HBC equivalía a 0,81 años de vida saludable, valor que variaba a medida que se desarrollaban las complicaciones secundarias a la infección crónica. Con el fin de ajustar la calidad de vida asociada a las diferentes etapas de la enfermedad, el valor relativo o utilidad de cada

TABLA 2. Datos clínico-epidemiológicos.

Estado clínico	Pronóstico de evolución anual (%)	Referencias
Positivos al HBeAg		
Resolución espontánea	6,9% (4%-8%)	22,25
Cirrosis compensada (CC)	3% (1%-5%)	22,25
Cirrosis descompensada (CD)	7,3% (6%-10%)	22,25
Hepatocarcinoma (HCC)	1,5% (1%-6%)	22,25
HCC luego de C	3,4% (2%-8%)	22,25
Muerte luego de CCC	4,9% (3%-8%)	22,25
Negativos al HBeAg		
Resolución espontánea	1,6% (0,5%-3%)	22,25
CC	4,6 % (2%-8%)	22,25
CD	7,3 % (6%-10%)	22,25
HCC	1,5 % (1%-6%)	22,25
HCC luego de CC	3,4% (2%-8%)	22,25
Muerte luego de CC	4,9% (3%-8%)	22,25
Hepatitis B crónica (HBC)		
CC con ADN-VHB no detectable	0,34 (0,1%-0,6% )	10
CD con ADN-VHB no detectable	0,02 (0%-0,05%)	10
HCC con ADN-VHB no detectable	0,11% (0,1%-0,12%)	11
Trasplante hepático en CD	0,21% (0,1%-0,25)	26
Muerte en HBC sin tratamiento	3,1% (3,1%-3,8%)	26
Muerte por CC en HBC sin tratamiento	4,9% (4%-6%)	22,25
Muerte por CD en HBC sin tratamiento	19% (15%-30%)	26
Muerte por HCC en HBC sin tratamiento	43,3% (35%-55%)	26
Muerte en trasplante hepático	6,9% (5%-9%)	29

Fuente: elaboración propia

TABLA 3. Costos directos anuales.

Variable	Costo anual (AR\$)	Rango (AR\$)	Referencia
Carga viral ADN-VHB (2 por año)	1.800	1.200-2.400	IPS
Tenofovir	24.680	18.510-30.850	IPS
Entecavir	25.632	19.224-32.040	IPS
Lamivudina	4.601	3.450-6.751	IPS
Telbivudina	15.558	11.668-19.447	IPS
Adefovir	15.120	11.339-18.899	IPS
Peg-IFN	123.432	92.574-154.290	IPS
HBC seguimiento anual	10.925	7.050-14.050	IPS
Cirrosis, seguimiento anual	14.584	12.584-16.584	IPS
Cirrosis descompensada, seguimiento anual	30.118	25.017-35.117	IPS
Hepatocarcinoma	85.333	68.200-101.333	IPS
Trasplante hepático	168.000	118.000-218.000	IPS
Trasplante hepático, seguimiento anual	62.134	52.134-72.134	IPS

Fuente: elaboración propia

uno de los estados de salud fue estadificado y comparado con un año en perfecta salud. La ponderación de los estados de salud asociados a la HBC fue relevada en una muestra representativa de 100 individuos sanos a través del método de apuesta de referencia estándar (*standard gamble method*).<sup>19</sup> Así, las utilidades asignadas para CC, CD y CHC fueron de 0,82, 0,36 y 0,41, respectivamente.<sup>19</sup> Esto permitió expresar los resultados en años de vida ajustados por calidad (AVAC). En los análisis de sensibilidad se usaron las utilidades y la expectativa de vida con una variación de  $\pm 10\%$ .

El análisis comparativo de los resultados sanitarios y económicos obtenidos por las poblaciones de pacientes tratados con las diferentes estrategias permitió hacer estimaciones, midiendo la tasa de costo-efectividad incremental (TCEI) por AVAC ganado. Para calcular la costo-efectividad de las intervenciones, se emplearon los datos sobre producto bruto interno (PBI) argentino, publicados por el Banco Mundial para 2012. Se utilizó un umbral de costo-efectividad de 10.942 dólares estadounidenses por habitante, equivalentes a 53.834,64 pesos argentinos (AR\$), con una tasa de cambio de 4,92,<sup>20</sup> para definir a las intervenciones como "costo-ahorrativas" (menos de 1 PBI/AVAC), "muy costo-efectivas" (ente 1 a 2 PBI/AVAC), "costo-efectivas" (ente 2 a 3 PBI/AVAC) o "no costo-efectivas" (más de 3 PBI/AVAC).<sup>21</sup>

Con el objetivo de evaluar la robustez del modelo y su sensibilidad a la variación de ciertos parámetros, se realizaron múltiples análisis de sensibilidad de una vía. Se tuvo en cuenta lo siguiente: tasa de descuento (rango de 1-5%), precio de cada una de las opciones terapéuticas (entecavir, tenofovir, lamivudina, telbivudina, adefovir e Peg-IFN), costo del tratamiento y manejo de cada una de las complicaciones clínicas analizadas, utilidades y expectativa

de vida. El análisis de sensibilidad fue realizado tanto para pacientes positivos como negativos al HBeAg.

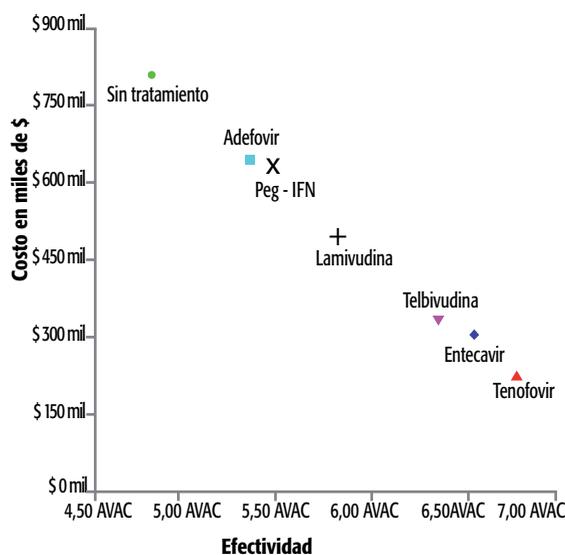
## RESULTADOS

Según el análisis del modelo de decisión evaluado, el costo medio anual por paciente con HBC y terapia antiviral fue de entre 4.600 y 123.432 AR\$ (Tabla 2). Comparadas frente a la opción de no tratar, todas las estrategias se encontraron en el rango de variantes costo-efectivas. Sin embargo, la monoterapia de tenofovir y entecavir estuvieron dentro del umbral favorable de AR\$ 53.834,64 por AVAC ganado, tanto en pacientes positivos como negativos al HBeAg (Figuras 2-3, Tablas 4-5). Cabe destacar, además, que el tratamiento con tenofovir fue la estrategia con TCEI dominante frente a las diferentes opciones terapéuticas y en todos los escenarios (Figuras 2-3, Tablas 4-5). En este modelo de decisión, los pacientes negativos al HBeAg presentaron TCEI más favorables que los pacientes positivos.

Por lo tanto, al estimar el costo de las diferentes estrategias a 10 años, se ha observado que tenofovir en monoterapia –tanto en los pacientes positivos como negativos al HBeAg– ha contribuido a reducir los costos asociados a la enfermedad (Figuras 2-3, Tablas 4-5) y es una estrategia costo-ahorrativa, ya que se encuentra dentro del PBI per cápita de Argentina (AR\$53.834,64 según Banco Mundial, 2012).

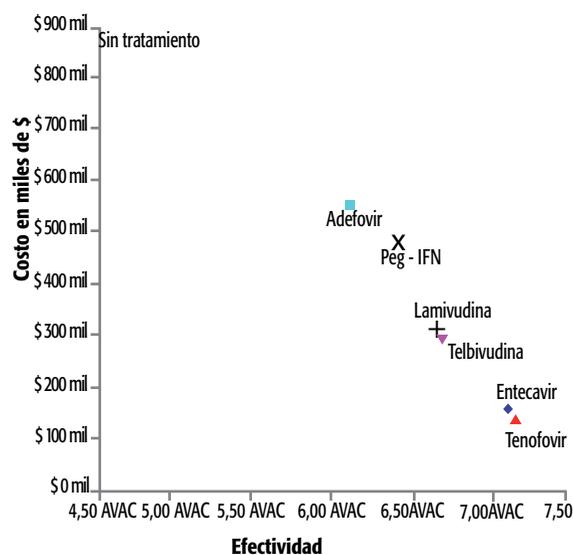
Para determinar la solidez de los resultados, se realizaron los análisis de sensibilidad de una vía utilizando los parámetros del costo de las estrategias terapéuticas y de cada transición de la enfermedad. Se observó que la reducción del costo del tenofovir mejoraba su costo-efectividad, por el contrario cuando supera los AR\$30.000 anuales en pacientes con HBC HBeAg negativo, esta estrategia dejaría

FIGURA 2. Costo-efectividad de las alternativas de tratamiento en pacientes positivos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

FIGURA 3. Costo-efectividad de las alternativas de tratamiento en pacientes negativos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

TABLA 4. Resultados de costos en pacientes positivos al HBeAg, AVAC e TCEI en base a un horizonte de 10 años.

Estrategia	Costos totales (en AR\$)	Costos incrementales (en AR\$)	AVAC	delta AVAC	C/E (en AR\$)	TCEI	Intervención
Tenofovir	225.000		6,75		33.347		Costo-ahorrativa
Entecavir	301.000	76.000	6,53	- 0,22	46.110	Dominada	Costo-ahorrativa
Telbivudina	329.000	104.000	6,35	- 0,40	51.809	Dominada	Muy costo-efectiva
Lamivudina	494.000	269.000	5,83	- 0,92	84.805	Dominada	Muy costo-efectiva
Peg-IFN	632.000	407.000	5,48	- 1,27	115.379	Dominada	Costo-efectiva
Adefovir	640.000	415.000	5,38	- 1,37	118.996	Dominada	Costo-efectiva
No tratamiento	801.000	576.000	4,86	- 1,90	165.003	Dominada	No costo-efectiva

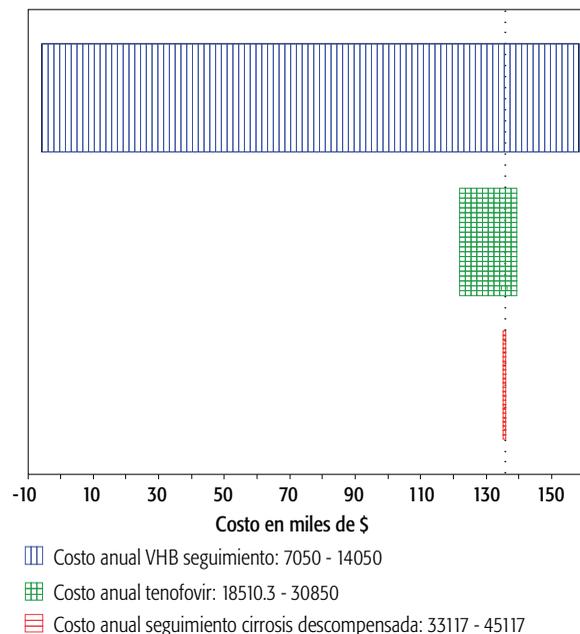
Fuente: elaboración propia

TABLA 5. Resultados de costos en pacientes negativos al HBeAg, AVAC e TCEI en base a un horizonte de 10 años.

Estrategia	Costos totales (en AR\$)	Costos incrementales (en AR\$)	AVAC	delta AVAC	C/E (en AR\$)	TCEI	Intervención
Tenofovir	136.900		7,13		19.208		Costo-ahorrativa
Entecavir	157.500	20.600	7,10	- 0,03	22.180	Dominada	Costo-ahorrativa
Telbivudina	291.900	155.000	6,70	- 0,43	43.600	Dominada	Costo-ahorrativa
Lamivudina	313.200	176.300	6,65	- 0,48	47.137	Dominada	Costo-ahorrativa
Peg-IFN	479.200	342.300	6,42	- 0,71	74.662	Dominada	Muy costo-efectiva
Adefovir	547.400	410.500	6,11	- 1,02	89.528	Dominada	Costo-efectiva
No tratamiento	1.081.000	944.100	4,83	- 2,30	224.001	Dominada	No costo-efectiva

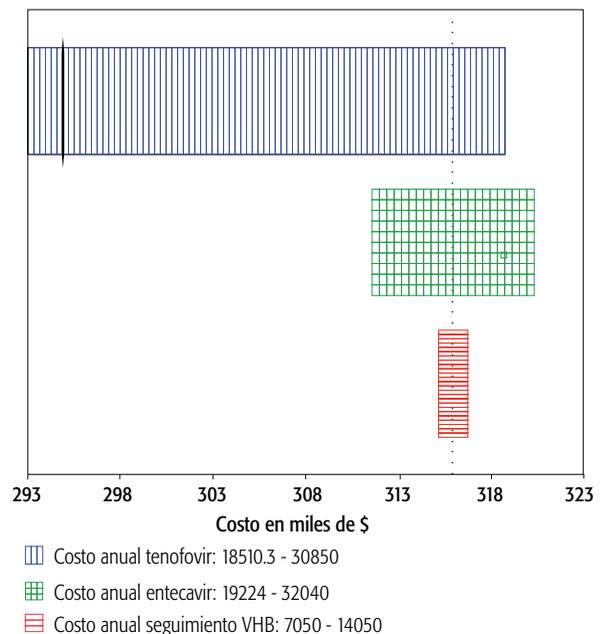
Fuente: elaboración propia

FIGURA 4. Gráfico de tornado en pacientes positivos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

FIGURA 5. Gráfico de tornado en pacientes negativos al HBeAg.



Fuente: elaboración propia

de ser costo-efectiva siendo dominada por la estrategia entecavir. Para el resto de las perspectivas y variables, los análisis de sensibilidad demostraron que los hallazgos eran robustos y confirmaron el tratamiento con tenofovir como costo-ahorrativo (Figuras 4-5).

## DISCUSIÓN

La infección crónica por el VHB es una enfermedad prevalente, cuyo abordaje terapéutico conlleva altos costos debido a las complicaciones propias de la enfermedad y las asociadas al tratamiento antiviral.<sup>22</sup> Las recomen-

daciones basadas en las guías clínicas actuales<sup>13,2,9</sup> han proporcionado a los médicos normativas claras sobre cómo seleccionar los tratamientos antivirales más eficaces para cada paciente. Sin embargo, estas indicaciones no han incluido consideraciones fármaco-económicas para hacer frente a la gran carga de costos que supone el manejo de la HBC y sus consecuencias para los limitados presupuestos de atención de salud. Para comprender mejor cómo repercute el aspecto fármaco-económico en el manejo de los pacientes con HBC en la provincia de Misiones, se desarrolló un análisis de costo-efectividad utilizando los seis tratamientos disponibles en la actualidad. Los resultados del presente estudio han demostrado que la estrategia de monoterapia con tenofovir es más costo-efectiva que el resto de los tratamientos antivirales para los pacientes positivos y negativos al HBeAg. Además, el tenofovir demostró poseer una TCEI por AVAC ganado por debajo del umbral de 1 PBI per cápita para Argentina en 2012. Estos resultados están en línea con otros análisis fármaco-económicos recientes, en particular con el estudio de Buti<sup>23</sup> y con el de costo-utilidad de Dakin.<sup>24</sup>

El estudio tiene algunas limitaciones. La más importante de ellas está vinculada a la calidad de los datos introducidos en el modelo. Parámetros tales como la eficacia, por ejemplo, se basan en estudios con un plazo de tiempo limitado y, por lo tanto, pueden ser inadecuados para abordar el tratamiento de una enfermedad crónica durante un período más largo. Otra restricción significativa está referida a la modificación temporal (inflación/deflación) de los costos, que fueron tomados como constantes con fines de simplificación. Pese a estos inconvenientes típicos de los modelos matemáticos en evaluaciones económicas, el presente estudio contribuye a confirmar la costo-efectividad del tenofovir. En este contexto, la estructuración en un árbol de decisión resultó ser una alternativa apropiada para evaluar la progresión de la enfermedad, debido a que

los datos existentes eran escasos y no del todo confiables como para incorporar probabilidades anuales de transición utilizadas en modelos más complejos, como los de Markov. Por otro lado, no se incluyeron todos los comparadores existentes, pero sí los más relevantes para la provincia de Misiones. A pesar de ser un modelo determinístico y no probabilístico, los análisis de sensibilidad realizados mostraron resultados robustos en los distintos escenarios y rangos de parámetros.

En conclusión, teniendo en cuenta los antivirales y las opciones disponibles, el uso del tenofovir –como parte de una estrategia temprana de tratamiento– resultó ser una alternativa económicamente atractiva y eficiente para el uso de los recursos sanitarios en pacientes con HBC sin coinfección concomitante (VIH y VHC).

### RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Este trabajo buscó ser un aporte al momento de analizar los costos de tratamiento y su eficiencia para los pacientes con hepatitis B crónica de la provincia de Misiones. Este análisis económico-matemático demostró que se puede determinar la opción terapéutica en términos de costo-efectividad para alcanzar una carga viral indetectable y mejorar la expectativa de vida ajustada por calidad sin sobrecargar los gastos en salud. Para finalizar, hay que señalar que el modelo desarrollado es un instrumento dinámico que puede adaptarse a diversos entornos de atención sanitaria. Por lo tanto, representa una valiosa herramienta para los responsables políticos y profesionales de la salud, para que a corto y/o largo plazo determinen las proyecciones de costos y su impacto en los presupuestos disponibles.

### AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Dr. Esteban Gonzalez Ballerga por el constante apoyo recibido.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Barreyro, FJ, Marucci RS. Evaluación económica del tratamiento de la hepatitis B crónica en la provincia de Misiones. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):6-14

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dienstag JL. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 2008;359:1486-500.
- EASL clinical practice guidelines: Management of chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2012;57:167-85.
- Gish RG, Gadano AC. Chronic hepatitis B: current epidemiology in the Americas and implications for management. *J Viral Hepat* 2006;13:787-98.
- Tanaka J. Hepatitis B epidemiology in Latin America. *Vaccine* 2000;18 Suppl 1:S17-9.
- Fay OH. Hepatitis B in Latin America: epidemiological patterns and eradication strategy. The Latin American Regional Study Group. *Vaccine* 1990;8 Suppl:S100-6; discussion S134-9.
- Lai CL, Ratziu V, Yuen MF, Poynard T. Viral hepatitis B. *Lancet* 2003;362:2089-94.
- Realdi G, Fattovich G, Hadziyannis S, Schalm SW, Almasio P, Sanchez-Tapias

- J, Christensen E, Giustina G, Noventa F. Survival and prognostic factors in 366 patients with compensated cirrhosis type B: a multicenter study. The Investigators of the European Concerted Action on Viral Hepatitis (EUROHEP). *J Hepatol* 1994;21:656-66.
- Parana R, Almeida D. HBV epidemiology in Latin America. *J Clin Virol* 2005;34 Suppl 1:S130-3.
- Gadano A, Daruich J, Cheinquer H, Faimboin H, Pessoa M, Tanno H, et al. [Latin American guideline for the management of chronic hepatitis B]. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2011;41:340-50.
- Iloeje UH, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Chen CJ. Predicting cirrhosis risk based on the level of circulating hepatitis B viral load. *Gastroenterology* 2006;130:678-86.
- Chen CJ, Yang HI, Su J, Jen CL, You SL, Lu SN, Huang GT, Iloeje UH. Risk of hepatocellular carcinoma across a biological gradient of serum hepatitis B virus

DNA level. *Jama* 2006;295:65-73.

<sup>12</sup> Lee TA, Veenstra DL, Iloeje UH, Sullivan SD. Cost of chronic hepatitis B infection in the United States. *J Clin Gastroenterol* 2004;38:S144-7.

<sup>13</sup> Lok AS, McMahon BJ. Chronic hepatitis B: update 2009. *Hepatology* 2009;50:661-2.

<sup>14</sup> Yuan Y, Iloeje U, Li H, Hay J, Yao GB. Economic implications of entecavir treatment in suppressing viral replication in chronic hepatitis B (CHB) patients in China from a perspective of the Chinese Social Security program. *Value Health* 2008;11 Suppl 1:S11-22.

<sup>15</sup> WHO. Life Tables for WHO Member States. World Health Organization 2010.

<sup>16</sup> Beck JR, Pauker SG, Gottlieb JE, Klein K, Kassirer JP. A convenient approximation of life expectancy (the "DEALE"). II. Use in medical decision-making. *Am J Med* 1982;73:889-97.

<sup>17</sup> Bolondi L, Sofia S, Siringo S, Gaiani S, Casali A, Zironi G, Piscaglia F, Gramantieri L, Zanetti M, Sherman M. Surveillance programme of cirrhotic patients for early diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma: a cost effectiveness analysis. *Gut* 2001;48:251-9.

<sup>18</sup> Fattovich G, Pantalena M, Zagni I, Realdi G, Schalm SW, Christensen E. Effect of hepatitis B and C virus infections on the natural history of compensated cirrhosis: a cohort study of 297 patients. *Am J Gastroenterol* 2002;97:2886-95.

<sup>19</sup> Levy AR, Kowdley KV, Iloeje U, Tafesse E, Mukherjee J, Gish R, Bzowej N, Briggs AH. The impact of chronic hepatitis B on quality of life: a multinational study of utilities from infected and uninfected persons. *Value Health* 2008;11:527-38.

<sup>20</sup> WB. World Development Indicators Database. Total GDP. World Bank 2012.

<sup>21</sup> Sachs J. Macroeconomics and Health: Investing in Health for Economic Development. World Health Organization 2001.

<sup>22</sup> Idris BI, Brosa M, Richardus JH, Esteban R, Schalm SW, Buti M. Estimating the future health burden of chronic hepatitis B and the impact of therapy in Spain. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:320-6.

<sup>23</sup> Buti M, Brosa M, Casado MA, Rueda M, Esteban R. Modeling the cost-effectiveness of different oral antiviral therapies in patients with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 2009;51:640-6.

<sup>24</sup> Dakin H, Bentley A, Dusheiko G. Cost-utility analysis of tenofovir disoproxil fumarate in the treatment of chronic hepatitis B. *Value Health* 2010;13:922-33.

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## MORBILIDAD SEVERA MATERNA Y NEONATAL: VIGILANCIA EN SERVICIOS Y CAPACIDAD DE RESPUESTA DEL SISTEMA DE SALUD

### Severe Maternal and Neonatal Morbidity: Service Surveillance and Health System Responsiveness

Edgardo Abalos,<sup>1</sup> Daniel Giordano,<sup>1</sup> Cintia Majic,<sup>2</sup> Elba Mirta Morales,<sup>3</sup> José Ignacio Peretti,<sup>4</sup> Silvina Ramos<sup>5</sup>

**RESUMEN. INTRODUCCIÓN:** Las complicaciones maternas agudas graves (CMAG), cuadros críticos que evolucionan hacia la sobrevida, comparten características con las muertes maternas y pueden complementar la información necesaria para el análisis. **OBJETIVO:** Evaluar la incidencia y el manejo de las CMAG maternas asociadas con la mortalidad materna y neonatal en maternidades públicas de las provincias de Corrientes y Santa Fe. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio de corte transversal. Se relevó la incidencia y el manejo de las CMAG asociadas con la mortalidad materna y neonatal en maternidades públicas de Corrientes y Santa Fe durante tres meses. Se evaluó la disponibilidad y el uso de intervenciones preventivas y terapéuticas. **RESULTADOS:** Se incluyó a 6.121 mujeres de 3 maternidades de Corrientes y 10 de Santa Fe. Hubo condiciones potencialmente fatales en 755 (12,3%) y CMAG en 28 (0,5%). El sulfato de magnesio se utilizó en todas las eclampsias, con elevado uso de uterotónicos para la prevención de la hemorragia posparto. La cobertura con corticoides antenatales fue menor a la esperada. En dos tercios de los casos, las complicaciones se iniciaron antes de la llegada al hospital o durante las primeras 24 horas. **CONCLUSIONES:** El monitoreo de las CMAG maternas permite conocer las incidencias locales y los patrones de mortalidad y morbilidad severa materna, así como las fortalezas y debilidades en los sistemas de referencia y la correcta utilización de las intervenciones clínicas y los sistemas de salud.

**ABSTRACT. INTRODUCTION:** Severe maternal acute complications (SMAC), critical situations evolving to survival, share some characteristics with maternal deaths and can provide complementary information for the analysis. **OBJECTIVE:** To evaluate the incidence and management of SMAC associated with maternal and neonatal mortality in public health facilities of Corrientes and Santa Fe provinces. **METHODS:** A cross-sectional study was conducted. It assessed the incidence and management of SMAC associated with maternal and neonatal mortality in public hospitals of Corrientes and Santa Fe provinces during a three-month period. Availability and use of prophylactic and therapeutic interventions were also evaluated. **RESULTS:** A total of 6121 women from 3 hospitals in Corrientes and 10 in Santa Fe were included. Life-threatening conditions were found in 755 cases (12.3%) and SMAC in 28 (0.5%). Magnesium sulfate was given for all eclampsia cases, with a high use of uterotonics for prevention of postpartum hemorrhage. The treatment with antenatal corticosteroids was lower than expected. In two thirds of the cases, complications started before hospital admission or during the first 24 hours. **CONCLUSIONS:** The monitoring of maternal SAC allows to know not only the local incidences and patterns of severe maternal morbidity and mortality, but also the strengths and weaknesses in the referral systems and the correct use of clinical and health system interventions.

**PALABRAS CLAVE:** Mortalidad materna - Morbilidad materna - Vigilancia epidemiológica - Incidencia - Estudios transversales

**KEY WORDS:** Maternal mortality - Maternal morbidity - Epidemiological surveillance - Incidence - Cross sectional studies

<sup>1</sup> Centro Rosarino de Estudios Perinatales, Rosario

<sup>2</sup> Dirección Provincial de Políticas de Género e Interculturalidad en Salud, Santa Fe

<sup>3</sup> Hospital Vidal, Corrientes

<sup>4</sup> Hospital Iturraspe, Santa Fe

<sup>5</sup> Centro de Estudios de Estado y Sociedad, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Beca "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 12 de julio de 2013

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 26 de mayo de 2014

**CORRESPONDENCIA A:** Edgardo Abalos

Correo electrónico: edgaroabalos@crep.org.ar

### INTRODUCCIÓN

Se calcula que, globalmente, 10 millones de mujeres tienen cada año complicaciones asociadas con el embarazo, el parto y el puerperio, de las cuales casi 300.000 no logran superarlas y mueren.<sup>1</sup> Las hemorragias, las infecciones, los trastornos hipertensivos, la obstrucción del trabajo de parto y las complicaciones de los abortos inseguros son los principales problemas que ponen en riesgo la vida de estas mujeres.<sup>2-4</sup> Los factores que aumentan la vulnerabilidad y la mortalidad conexas son de variada naturaleza: incluyen desde la falta de acceso a la atención de salud hasta una respuesta biológica deficiente, causada por una nutrición inadecuada u otras comorbilidades (por ejemplo, el VIH, el paludismo o la tuberculosis).<sup>4-6</sup>

Las complicaciones del aborto, el embarazo, el parto y el puerperio pueden reducirse mediante una implementación

adecuada y oportuna de intervenciones con probada costo-efectividad.<sup>6</sup> Sin embargo, la presencia de un manejo inicial correcto no permite descartar la evolución hacia un estado de salud crítico o incluso la muerte. Se considera que las mujeres que sobrevivieron a estos cuadros clínicos críticos durante el aborto, el embarazo, el parto o el posparto han sufrido complicaciones maternas agudas graves (CMAG).<sup>7</sup>

En los últimos años se han realizado estudios exhaustivos sobre las mujeres sobrevivientes a estos eventos críticos. Se determinó que la información sobre estas complicaciones era útil para identificar las fallas en el sistema sanitario en relación con la atención de la salud materna. Esto se debe a que las CMAG comparten muchas características con las muertes maternas y pueden ser una fuente de información directa en torno a los obstáculos que deben superarse después de su aparición. Estos casos pueden complementar la información que se obtiene al revisar las muertes maternas y actuar como sustituto de ellas, ofreciendo así datos muy útiles para las instituciones de salud pequeñas/medianas o los lugares donde la mortalidad materna (MM) es baja.<sup>7-9</sup>

En una revisión sistemática dirigida por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se detectó, sin embargo, una amplia variación en los criterios utilizados para identificar las CMAG. Por lo tanto, no fue factible calcular la prevalencia

de dichos eventos a nivel global. La falta de uniformidad también limitó el uso de datos sobre estas condiciones como indicadores de la salud materna.<sup>7</sup> Por tal motivo, la OMS desarrolló un conjunto de criterios orientados a identificar las CMAG<sup>10</sup> y concebidos para un uso en cualquier ámbito, independientemente del estado de desarrollo del país o región (Tabla 1). La nueva definición de las CMAG permite efectuar una comparación a través del tiempo y entre las instituciones. Además, la posibilidad de relacionar los porcentajes de condiciones potencialmente fatales, CMAG y muertes maternas (es decir, el índice de mortalidad o letalidad) es útil para evaluar la calidad de atención que reciben las mujeres en las instituciones de salud.

Desde el punto de vista de la salud infantil, las muertes neonatales ascienden anualmente a 4 millones en todo el mundo<sup>11</sup> y representan el 38% de la mortalidad total en niños menores de 5 años. El 75% de estos fallecimientos ocurren en la primera semana de vida.

Del mismo modo que en el abordaje de las CMAG, los neonatos que estuvieron cerca de morir y sobrevivieron a situaciones adversas (por ejemplo, asfixia perinatal o septicemia neonatal) o condiciones muy desfavorables (por ejemplo, parto extremadamente prematuro o muy bajo peso al nacer) podrían estudiarse como sustitutos de las muertes neonatales.<sup>12</sup> En la actualidad no existe

TABLA 1. Complicaciones maternas agudas graves (CMAG).

Sistema o aparato disfuncional	Criterio clínico	Marcadores de laboratorio	Sustitutos basados en el manejo
Cardiovascular	Shock Paro cardíaco	Hipoperfusión severa (lactato > 5 mmol/l o > 45 mg/dl) Acidosis severa (pH < 7,1)	Administración continua de agentes vasoactivos Reanimación cardiopulmonar
Respiratorio	Cianosis aguda Respiración jadeante Taquipnea severa (frecuencia respiratoria > 40 /pm*) Bradipnea severa (frecuencia respiratoria > 6 /pm)	Hipoxemia severa (saturación de oxígeno < 90% durante ≥ 60 minutos o PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 200)	Intubación y ventilación que no tienen relación con la anestesia
Renal	Oliguria resistente a líquidos o diuréticos	Azotemia aguda severa (creatinina ≥ 300 μmol/l o ≥ 3,5 mg/dl)	Diálisis por insuficiencia renal aguda
Hematológico/de la coagulación	Alteraciones de la coagulación	Trombocitopenia aguda severa (< 50.000 plaquetas/ml)	Transfusión masiva de sangre/glóbulos rojos (≥ 5 unidades)
Hepático	Ictericia en presencia de preeclampsia Pérdida prolongada del conocimiento (durante > 12 horas) Accidente cerebrovascular	Hiperbilirrubinemia aguda severa (bilirrubina > 100 μmol/l o > 6,0 mg/dl)	
Neurológico	Crisis epilépticas incontroladas/estado epiléptico Parálisis generalizada		
Uterino			Histerectomía después de infección o hemorragia

\*Por minuto

Fuente: elaboración propia

una definición estándar para las complicaciones neonatales agudas graves. Dentro del contexto, un neonato que necesita una intervención para salvar su vida (por ejemplo, intubación), pero no la recibe, probablemente muera. Por lo tanto, las intervenciones que salvan vidas podrían ser los puntos de acceso para iniciar el desarrollo del concepto de complicaciones neonatales agudas graves. Sus indicadores, similares a los establecidos en el contexto materno, podrían utilizarse para evaluar este nuevo campo y la calidad de la atención provista a los neonatos.<sup>12</sup>

En septiembre de 2010, Naciones Unidas lanzó la Estrategia Global para la Salud de las Mujeres y los Niños.<sup>13</sup> La comisión, conformada para dar orientaciones a los gobiernos, enfatizó que la falta de información confiable y los problemas relativos a la calidad de la atención son prioridades a resolver urgentemente para monitorear el progreso, introducir las correcciones necesarias en las políticas y servicios y, con ello, apuntar al cumplimiento de las metas comprometidas en los Objetivos de Desarrollo del Milenio (ODM) números 5 y 6 (reducción de la mortalidad materna e infantil). También destacó la necesidad de mejorar los sistemas de vigilancia, que deben estar estrechamente vinculados con la revisión de las muertes y morbilidades y con la toma de decisiones.<sup>13</sup> En este contexto, la producción de información confiable y la validación de instrumentos que permitan medir apropiadamente los progresos e identificar las deficiencias en los servicios de salud y en la atención médica son un paso inexcusable para introducir cambios y uno de los principales desafíos que enfrentan los planificadores de políticas, los administradores de programas y los profesionales responsables de la atención de la salud materna y neonatal.

Replicando la experiencia de la Encuesta Global de Salud Materna y Perinatal de la OMS, llevada a cabo en 357 centros sanitarios de 29 países de África, Asia, América Latina y Medio Oriente,<sup>14</sup> este estudio se propuso evaluar la incidencia y el manejo de las CMAG asociadas con la mortalidad materna y neonatal en maternidades públicas de las provincias de Corrientes y Santa Fe.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal en todas las instituciones públicas de salud de las provincias de Corrientes y Santa Fe con más de 1.000 partos anuales. Se recopiló información de las historias clínicas de todas las mujeres y los neonatos hospitalizados en las instituciones seleccionadas, por un período de estudio de tres meses para cada establecimiento. Entre septiembre y diciembre de 2012, los datos se recogieron en un formulario confeccionado ad hoc y se ingresaron a una base de datos en línea.

Se incluyó a todas las mujeres que durante el período de estudio habían tenido partos en las instituciones seleccionadas (independientemente de la edad gestacional y de la modalidad de alumbramiento) y a aquellas que habían muerto o contraído enfermedades potencialmente fatales (aunque hubieran tenido el parto o el aborto en otros

efectores). Por ende, la muestra estuvo constituida por todos los casos de mujeres sin complicaciones atendidas en las instituciones seleccionadas, junto a las muertes maternas y los casos con CMAG detectadas durante el embarazo, el parto o el puerperio, independientemente del lugar en cuestión.

Se recopilaron los datos en dos niveles: individual e institucional. A nivel individual, se revisaron las historias clínicas de la población del estudio; en el plano institucional, los datos se recogieron a través de una encuesta específica entre los profesionales responsables de las instituciones de salud participantes.

A nivel individual, se realizaron visitas diarias a la guardia de obstetricia, la unidad de cuidados ginecológicos/aborto, la sala de partos y la unidad de cuidados intensivos, para identificar a las mujeres con enfermedades potencialmente fatales. En el momento del alta hospitalaria, se revisaron todas las historias clínicas de las mujeres que habían tenido nacimientos y de aquellas que habían sobrevivido a enfermedades potencialmente fatales. Además, se analizaron todas las muertes maternas. No se entrevistó a los pacientes, ni se obtuvo información directamente de ellos.

A nivel institucional (centro de salud), se investigó la disponibilidad de intervenciones preventivas y terapéuticas para las complicaciones maternas y neonatales graves, así como los factores que pueden afectar su uso, por medio de una encuesta específica al responsable del servicio.

Los datos individuales e institucionales se ingresaron en un sistema en línea basado en la web, en el establecimiento de salud o a nivel más centralizado, según la capacidad de los centros participantes. En el estudio se utilizó el sistema de entrada y monitoreo de datos desarrollado por el Centro Rosarino de Estudios Perinatales (CREP). Estudios multicéntricos previos, incluyendo estudios desarrollados y coordinados por el Departamento de Salud Reproductiva e Investigación de la OMS (WHO/RHP Project A55036, A65037, A35049 y A65097), utilizaron exitosamente este sistema. Mediante el uso de esta plataforma, se desarrolló un sistema personalizado de entrada y supervisión de datos bajo la coordinación del CREP, centro colaborador de la OMS y coordinador regional del estudio de la OMS en Latinoamérica, África y Asia.

A nivel general y provincial, se determinó la incidencia de las condiciones maternas potencialmente fatales, las CMAG y las patologías neonatales. También se describieron las características maternas y las frecuencias de patologías específicas en la población total y en la población con CMAG.

Como sugiere la OMS,<sup>14</sup> se evaluó la utilización de intervenciones de efectividad demostrada para la prevención y/o tratamiento de las patologías más comúnmente relacionadas a las muertes maternas,<sup>3</sup> como indicador indirecto de la calidad de atención. Se calcularon, a nivel general y provincial, las frecuencias de uso de las siguientes intervenciones tanto en la población total como en las mujeres que habían sufrido CMAG:

- utilización de oxitocina o cualquier uterotónico para la

prevención de la hemorragia posparto (HPP) en todas las mujeres que dieron a luz en el hospital;

- utilización de oxitocina, de cualquier uterotónico o histerectomía para el tratamiento de la HPP severa (población objetivo: mujeres con HPP severa);
- utilización de sulfato de magnesio u otros anticonvulsivantes para el tratamiento de la eclampsia (población objetivo: mujeres con eclampsia);
- utilización de antibióticos profilácticos durante la cesárea para la prevención de las infecciones conexas (población objetivo: mujeres a las que se les realizó cesárea);
- utilización de antibióticos parenterales terapéuticos para el tratamiento de la sepsis (población objetivo: mujeres con infección/sepsis).

Básicamente, se evaluó la proporción que efectivamente había recibido una intervención específica en comparación con la población afectada (por ejemplo, el número total de mujeres con eclampsia que había recibido sulfato de magnesio en comparación con el número total de mujeres con eclampsia). Este abordaje puede indicar diferencias en la implementación de las mejores prácticas. Los cálculos resultantes siempre hacen referencia a la muestra basada en las instituciones de salud del estudio. Se estimó un conjunto de indicadores de proceso de acuerdo con algoritmos previamente definidos:<sup>10</sup>

- Morbilidad materna severa (MMS): Alude a una mujer expuesta al riesgo de muerte que sobrevivió a una complicación aguda grave durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días posteriores a la finalización del embarazo.
- Complicación materna aguda grave (CMAG): Alude a una mujer expuesta al riesgo de muerte que sobrevivió a la complicación o que murió durante el embarazo, el parto o dentro de los 42 días posteriores a la finalización del embarazo [MM + MMS].
- Razón de CMAG: Número de mujeres con CMAG por cada 1.000 nacidos vivos (NV). Este indicador ofrece un cálculo del nivel de atención requerido en un área [CMAG/NV].
- Razón de incidencia de MMS: Número de MMS por cada 1.000 NV [MMS/NV].
- Razón de MMS/MM: Número de casos de MMS por cada MM. Los cocientes más altos indican que la atención es mejor [MMS/1 MM].
- Índice de mortalidad: Porcentaje de MM entre los casos de CMAG [MM/CMAG].

Los datos se recogieron y extrajeron de las historias clínicas del hospital participante sin la identificación del sujeto. La información correspondiente (nombre, número de historia clínica, fecha de nacimiento, fecha de parto, etc.) se archivó en el libro de registro de la institución (actividad a cargo del responsable de la recolección de datos), a fin de mantener la integridad de los formularios en caso de que no se registrasen detalles significativos o que hubiesen dudas en la etapa de limpieza de datos. Para garantizar la confidencialidad de los registros y de otros dispositivos de almacenamiento, como las computadoras, los responsables

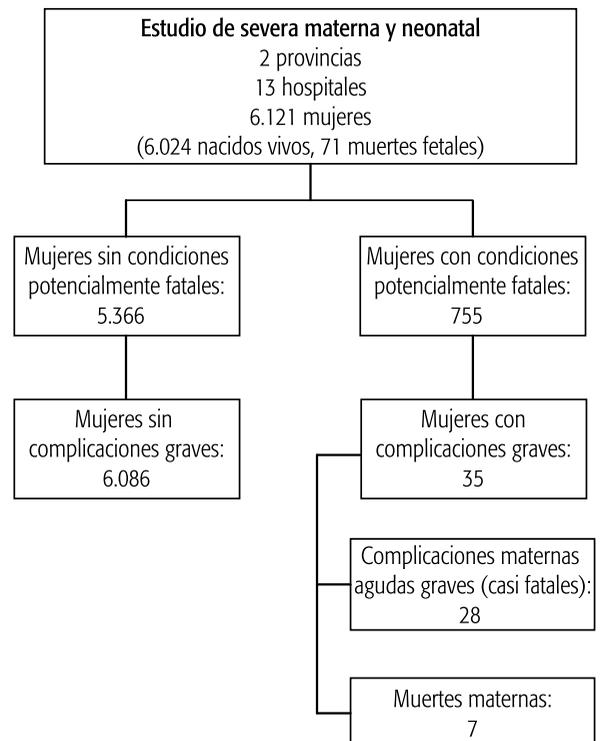
de la recopilación de datos y otros miembros del personal del estudio se aseguraron de que los registros no fueran retirados del centro u hospital, para lo cual los archivaron en armarios con llave. Las bases de datos estuvieron protegidas con contraseña.

De conformidad con las reglamentaciones de la OMS y las normas nacionales, las autoridades responsables (director o funcionario médico principal) se encargaron de obtener la autorización para realizar el estudio en los comités de ética, docencia e investigación, o a través de las autoridades institucionales.

## RESULTADOS

El estudio incluyó a 6.121 mujeres atendidas en 3 maternidades públicas de la provincia de Corrientes y 10 de la provincia de Santa Fe durante el período comprendido entre septiembre y diciembre de 2012. Estos 13 hospitales representan el universo de las maternidades públicas de ambas jurisdicciones que realizan más de 1.000 partos anuales. El 70% de ellas son de Nivel III (hospital de referencia), y en todas hubo disponibilidad e insumos para la administración de las intervenciones evaluadas en el estudio (datos obtenidos de los formularios institucionales). Durante esta fase del estudio hubo 6.248 partos en las instituciones participantes, lo que refleja una cobertura cercana al 98%. En las instituciones se detectaron condiciones potencialmente fatales en 755 casos (12,3%) y CMAG en 28 casos (0,5%). El flujograma del estudio se presenta en la Figura 1.

FIGURA 1. Flujograma del estudio.



Fuente: elaboración propia

### Características maternas y CMAG

Se recogieron datos de 1.448 mujeres en Corrientes y de 4.673 en Santa Fe. Las características maternas fueron similares en ambas provincias, a excepción del estado civil y la escolaridad, con un porcentaje mayor de mujeres sin pareja y con menos de 5 años de escolaridad en Corrientes. Aunque la paridad en Corrientes fue algo mayor, en Santa Fe hubo un porcentaje superior de mujeres con cesáreas previas (Tabla 2).

En general, entre las mujeres con CMAG se encontró una proporción superior de mayores de 35 años, sin pareja, con menos de 5 años de escolaridad y con antecedentes de más de una cesárea.

La tasa de cesáreas en las instituciones participantes fue del 33,3%, y se duplicó en las mujeres con CMAG (66,6%). Las cesáreas electivas (antes del inicio del trabajo de parto) representaron el 18,4%, porcentaje que ascendió al 41,7% en el grupo de mujeres con CMAG.

### Frecuencia y características de las CMAG

La anemia severa, la preeclampsia y la HPP fueron las patologías más frecuentemente reportadas en los hospitales participantes (4,4%, 3,6% y 1,7%, respectivamente). Las más habituales entre las mujeres con CMAG fueron ane-

mia (40%), HPP (37,1%) e infecciones/sepsis (25,7%) (Tabla 3).

Las disfunciones orgánicas más comúnmente halladas entre estas mujeres fueron las del sistema hematológico/coagulación, las respiratorias y las multiorgánicas.

El 71% de los casos de CMAG se desarrollaron antes o dentro de las primeras 24 horas del ingreso de la mujer al hospital (80% en Corrientes, 65% en Santa Fe), con un alto porcentaje proveniente de otros efectores (58% en Corrientes, 24% en Santa Fe). El restante 29% de los casos que desarrollaron CMAG lo hicieron pasadas las 24 horas del ingreso; su letalidad fue del 33% en Corrientes, sin muertes maternas registradas en Santa Fe (Tabla 4).

### Resultados perinatales y CMAG

Las muertes fetales fueron más frecuentes en las mujeres con CMAG que en la población general (16,7% versus 1,2%). Lo mismo se observó con el parto de pretérmino (33,3% versus 11,5%) y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales (50% versus 14,2%). Hubo una tendencia acentuada hacia un bajo peso al nacer entre los bebés de madres con CMAG, aunque la pequeña cantidad de datos relevados no permite extraer conclusiones importantes.

**TABLA 2.** Características maternas en la población total y en la población con complicaciones maternas agudas graves.

Características maternas	Corrientes		Santa Fe		Total	
	Todas las mujeres n (%)	Mujeres con CMAG n (%)	Todas las mujeres n (%)	Mujeres con CMAG n (%)	Todas las mujeres n (%)	Mujeres con CMAG n (%)
<b>Edad</b>						
<20 años	390 (27)	1 (6,7)	1.259 (27)	5 (25)	1.649 (27)	6 (17,1)
20-35 años	945 (65,6)	12 (80)	3.093 (66,3)	13 (65)	4.038 (66,1)	25 (71,4)
>35 años	106 (7,4)	2 (13,3)	314 (6,7)	2 (10)	420 (6,9)	4 (11,5)
Total	1.441	15	4.666	20	6.107	35
<b>Estado civil</b>						
Sin pareja	796 (55)	9 (60)	908 (19,9)	5 (29,4)	1.704 (28,3)	14 (43,8)
Con pareja	651 (45)	6 (40)	3.657 (80,1)	12 (70,6)	4.308 (71,7)	18 (56,2)
Total	1.447	15	4.565	17	6.012	32
<b>Años de escolaridad</b>						
<5 años	84 (6)	0 (0)	162 (3,6)	3 (18,8)	246 (4,2)	3 (11,1)
5-8 años	676 (48,1)	6 (54,5)	1.996 (44,5)	5 (31,2)	2.672 (45,4)	11 (40,7)
9-11 años	282 (20,1)	1 (9,1)	1.290 (28,8)	6 (37,5)	1.572 (26,7)	7 (26)
>11 años	362 (25,8)	4 (36,4)	1.034 (23,1)	2 (12,5)	1.396 (23,7)	6 (22,2)
Total	1.404	11	4.482	16	5.886	27
<b>Nacimientos previos</b>						
0	680 (47)	11 (73,4)	2.153 (46,1)	11 (55)	2.833 (46,3)	22 (62,9)
1-2 partos	494 (34,1)	2 (13,3)	1.749 (37,4)	4 (20)	2.243 (36,7)	6 (17,1)
>2 partos	273 (18,9)	2 (13,3)	769 (16,5)	5 (25)	1.042 (17)	7 (20)
Total	1.447	15	4.671	20	6.118	35
<b>Cesáreas previas</b>						
0	1.197 (82,7)	10 (66,7)	3.849 (82,4)	13 (65)	5.046 (82,5)	23 (65,7)
1	191 (13,2)	1 (6,7)	542 (11,6)	3 (15)	733 (12)	4 (11,4)
>1	60 (4,1)	4 (26,6)	280 (6)	4 (20)	340 (5,5)	8 (22,9)
Total	1.448	15	4.671	20	6.119	35

Fuente: elaboración propia

TABLA 3. Frecuencia de las patologías específicas en la población total y en la población con complicaciones maternas agudas graves.\*

Complicaciones	Corrientes		Santa Fe		Total	
	Todas las mujeres, N=1.448 n (%)	Mujeres con CMAG, N=15 n (%)	Todas las mujeres, N=4.673 n (%)	Mujeres con CMAG, N=20 n (%)	Todas las mujeres, N=6.121 n (%)	Mujeres con CMAG, N=35 n (%)
<b>Hemorragias</b>						
Hemorragia relacionada con el aborto	0 (0)	0 (0)	3 (0,1)	3 (15)	3 (0,1)	3 (8,6)
Placenta previa	5 (0,4)	1 (6,7)	6 (0,1)	0 (0)	11 (0,2)	1 (2,9)
Placenta acreta/íncreta/percreta	1 (0,1)	1 (6,7)	1 (0)	0 (0)	2 (0)	1 (2,9)
Abruptio placentae	16 (1,1)	1 (6,7)	38 (0,8)	3 (15)	54 (0,9)	4 (11,4)
Rotura uterina	1 (0,1)	1 (6,7)	1 (0)	1 (5)	2 (0)	2 (5,7)
Hemorragia posparto	22 (1,5)	7 (46,7)	80 (1,7)	6 (30)	102 (1,7)	13 (37,1)
Otras hemorragias obstétricas	4 (0,3)	1 (6,7)	19 (0,4)	1 (5)	23 (0,4)	2 (5,7)
<b>Infecciones</b>						
Infección relacionada con el aborto	1 (0,1)	1 (6,7)	3 (0,1)	3 (15)	4 (0,1)	4 (11,4)
Endometritis puerperal	2 (0,1)	0 (0)	46 (1)	3 (15)	48 (0,8)	3 (8,6)
Pielonefritis	3 (0,2)	1 (6,7)	15 (0,3)	1 (5)	18 (0,3)	2 (5,7)
Enfermedad tipo influenza	2 (0,1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2 (0)	0 (0)
Otras infecciones sistémicas/sepsis	6 (0,4)	5 (33,3)	8 (0,2)	4 (20)	14 (0,2)	9 (25,7)
<b>Trastornos hipertensivos</b>						
Hipertensión crónica	20 (1,4)	0 (0)	35 (0,8)	1 (5)	55 (0,9)	1 (2,9)
Preeclampsia (excluye eclampsia)	45 (3,1)	2 (13,3)	174 (3,7)	3 (15)	219 (3,6)	5 (14,3)
Eclampsia	8 (0,6)	1 (6,7)	10 (0,2)	1 (50)	18 (0,3)	2 (5,7)
<b>Otras complicaciones</b>						
VIH + / Sida	4 (0,3)	0 (0)	14 (0,3)	0 (0)	18 (0,3)	0 (0)
Anemia severa	24 (1,7)	9 (60)	246 (5,3)	5 (25)	270 (4,4)	14 (40)
Malaria / dengue	0 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)	1 (0)	0 (0)
Enfermedad cardíaca	0 (0)	0 (0)	10 (0,2)	0 (0)	10 (0,2)	0 (0)
Enfermedad pulmonar	6 (0,4)	4 (26,7)	14 (0,3)	1 (5)	20 (0,3)	5 (14,3)
Enfermedad renal	2 (0,1)	2 (13,3)	10 (0,2)	2 (10)	12 (0,2)	4 (11,4)
Enfermedad hepática	4 (0,3)	3 (20)	52 (1,1)	0 (0)	56 (0,9)	3 (8,6)
Condiciones coincidentes	4 (0,3)	3 (20)	9 (0,2)	2 (10)	13 (0,2)	5 (14,3)
Otras condiciones	0 (0)	0 (0)	2 (0)	2 (10)	2 (0)	2 (5,7)

\* Se excluyen el embarazo ectópico, la enfermedad tromboembólica y el cáncer, por no haberse registrado casos.

Fuente: elaboración propia

Cobertura de intervenciones clave para la salud materna  
En ambas provincias se observó una cobertura relativamente alta de intervenciones efectivas para la prevención o el tratamiento de las complicaciones más frecuentemente relacionadas con la muerte materna, tales como la utilización de sulfato de magnesio en la eclampsia (100%) o la administración de drogas uterotónicas para la prevención de la HPP (90,5%). A pesar del bajo costo y la amplia disponibilidad, un 7% de las cesáreas no recibieron antibióticos profilácticos, ni se administraron antibióticos parenterales en el 22% de los casos de infección severa/sepsis (Tabla 5).

En lo que respecta a la administración parenteral de corticoides a las mujeres con riesgo de parto de pretérmino que permanecieron internadas por más de tres horas para la inducción de la maduración pulmonar fetal, la cobertura fue en general baja (<50%), aunque heterogénea según el hospital y la edad gestacional al nacimiento. Se consideraron los nacimientos de pretérmino de quienes

permanecieron internadas más de tres horas antes del parto para permitir la oportunidad de administración de la intervención, lo que posiblemente haya sido insuficiente. Sin embargo los datos obtenidos son escasos y deben ser interpretados con precaución.

## DISCUSIÓN

Según los datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud, en 2011 se produjeron 20.839 nacimientos (13.624 en establecimientos públicos) en la provincia de Corrientes y 54.057 nacimientos (25.480 en establecimientos públicos) en la provincia de Santa Fe.<sup>15</sup> Si se proyectan los datos obtenidos en el período de recolección de este estudio, podría estimarse que los hospitales relevados representan el 43% de los partos del subsector público de la provincia de Corrientes y el 73% de los de la provincia de Santa Fe.

Aproximadamente al 12% de las mujeres del estudio se le identificaron condiciones potencialmente fatales, y el 0,5% del total desarrolló CMAG. Hubo 7 muertes maternas

TABLA 4. Indicadores de CMAG (morbilidad materna severa o casi fatal).

Indicador	Corrientes, N=1.413	Santa Fe, N=4.616	Total,* N=6.029
Casos con resultados maternos adversos (n)	15	20	35
Muertes maternas (n)	3	4	7
CMAG o casos casi fatales (n)	12	16	28
Indicadores generales de morbilidad materna severa			
Razón de CMAG (por 1.000 nacidos vivos)	10,6	4,3	5,8
Razón de morbilidad materna severa (por 1.000 nacidos vivos)	8,5	3,5	4,6
Razón morbilidad materna severa / mortalidad materna	4:1	4:1	4:1
Índice de mortalidad (%)	20	20	20
Indicadores de acceso al hospital			
CMAG con disfunción orgánica o muerte dentro de las 24 horas del arribo al hospital (CMAG24) (n)	12	13	25
CMAG24 en el total de casos con CAG (%)	80	65	71,4
CMAG24 provenientes de otros centros de salud (%)	58,3	23,1	40
Índice de mortalidad en CMAG24 (%)	16,7	30,8	24
Cuidados intrahospitalarios			
CMAG intrahospitalarias (luego de las 24 horas de la admisión) (n)	3	7	10
Razón de CMAG intrahospitalarias (por 1.000 nacidos vivos)	2,1	1,5	1,7
Índice de mortalidad intrahospitalaria (%)	33,3	-	10

\* Todos los nacidos vivos. En caso de embarazo múltiple, los datos se refieren al primer neonato.

Fuente: elaboración propia

durante el período de recolección de datos. Sin embargo, no es posible hacer inferencias respecto a la magnitud que estas muertes representan, debido al corto período de recolección y la baja frecuencia del evento, lo que hace particularmente sensible la estimación de la razón de MM.

Clínicamente se considera útil la posibilidad de identificar en forma prospectiva a aquellas mujeres que presentan condiciones potencialmente fatales. Sin embargo, desde el punto de vista teórico, sólo se puede reconocer un caso de complicación materna aguda grave en forma retrospectiva, ya que –por definición– es necesario sobrevivir a la complicación severa. Al final del proceso, una mujer con una condición potencialmente fatal que fallece será clasificada como una muerte materna y, si sobrevive, como un caso con una complicación materna aguda grave o casi fatal.

Por otra parte, el conjunto de indicadores dirigidos a evaluar la calidad de atención dentro del efector o del sistema de salud provee información que orienta acerca del desempeño y el grado de éxito a la hora de reducir las demoras en el acceso a los centros correspondientes. Estos indicadores de proceso, desarrollados o adaptados a partir del concepto de auditoría clínica basada en criterios,<sup>16</sup> contribuyen a evaluar la brecha entre la utilización real y óptima de las intervenciones efectivas prioritarias para prevenir y manejar las complicaciones severas relacionadas con el embarazo y el parto.

En definitiva, los resultados de este enfoque permiten conocer, entre otras cosas, las incidencias locales y los patrones de mortalidad y morbilidad severa materna, así como las fortalezas y debilidades en los sistemas de referencia y la correcta utilización (o la no utilización) de las intervenciones clínicas.

## RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Los resultados obtenidos en esta investigación ayudan a estimar la morbimortalidad materna y perinatal en las maternidades públicas de las provincias de Corrientes y Santa Fe. También pueden contribuir a describir la calidad de la atención obstétrica e identificar el nivel de implementación de intervenciones eficaces para el manejo de la emergencia obstétrica y neonatal.

Además, este estudio aporta información sobre la capacidad de respuesta para el manejo de la MMS, que permitirá reorientar las prácticas en los servicios, las estrategias de los programas de salud materna y perinatal y, en particular, los actuales planes operativos dirigidos a reducir la mortalidad materna y neonatal.

La implementación de la vigilancia es la primera etapa para orientar el uso del concepto de CMAG como una herramienta para mejorar la salud materna.<sup>17</sup> Sobre la base del mismo principio, que guía los sistemas de relevamientos confidenciales, se espera que el desarrollo de este estudio permita a los servicios disponer de información sistematizada y de una herramienta validada para vigilar las enfermedades (potencialmente) fatales e identificar los obstáculos que conspiran contra una atención adecuada y oportuna de las complicaciones obstétricas y neonatales.

En resumen, el estudio aborda temas críticos para alcanzar los ODM comprometidos por Argentina. También aporta diferentes herramientas para ayudar a reducir la mortalidad materna y neonatal: el desarrollo y uso de indicadores del proceso de atención, la aplicación en terreno del concepto de complicaciones maternas y neonatales agudas graves y la evaluación de la atención de emergencia.

TABLA 5. Procesos de atención y resultados relacionados con las condiciones específicas.\*

Indicador	Corrientes, N=1.413	Santa Fe, N=4.616	Total,* N=6.029
Prevención de la hemorragia posparto (población objetivo: mujeres que dieron a luz en el hospital†)			
Oxitocina	1.428/1.437 (99,4)	3.899/4.616 (84,5)	5.327/6.053 (88)
Cualquier uterotónico (incluye oxitocina)	1.430/1.437 (99,5)	4.045/4.615 (87,7)	5.475/6.052 (90,5)
Tratamiento de la hemorragia posparto severa (población objetivo: mujeres con hemorragia posparto severa)			
Oxitocina	16/18 (88,9)	67/77 (87)	83/95 (87,4)
Cualquier uterotónico	17/18 (94,4)	72/77 (93,5)	89/95 (93,7)
Histerectomía	3/18 (16,7)	2/77 (2,6)	5/95 (5,3)
Complicaciones maternas agudas graves	3/18 (16,7)	4/77 (5,2)	7/95 (7,4)
Muertes	0/18 (0)	1/77 (1,3)	1/95 (1,1)
Anticonvulsivantes para la eclampsia (población objetivo: mujeres con eclampsia)			
Sulfato de magnesio	8/8 (100)	9/9 (100)	17/17 (100)
Otro anticonvulsivante	0/8 (0)	1/9 (11,1)	1/17 (5,9)
Cualquier anticonvulsivante	8/8 (100)	9/9 (100)	17/17 (100)
Complicaciones maternas agudas graves	1/8 (12,5)	0/9 (0)	1/17 (5,9)
Muertes	0/8 (0)	0/9 (0)	0/17 (0)
Prevención de las infecciones relacionadas con la cesárea (población objetivo: mujeres a las que se les realizó cesárea)			
Antibióticos profilácticos durante la cesárea	457/489 (93,5)	1.447/1.557 (92,9)	1.904/2.046 (93,1)
Tratamiento de la sepsis (población objetivo: mujeres con infección/sepsis)			
Antibióticos parenterales terapéuticos	6/6 (100)	49/64 (76,6)	55/70 (78,6)
Complicaciones maternas agudas graves	1/6 (16,7)	3/64 (4,7)	4/70 (5,7)
Muertes	0/6 (0)	0/64 (0)	0/70 (0)

\* Entre las mujeres que tuvieron su parto en los hospitales participantes (excluye las mujeres atendidas en el puerperio y las que no tuvieron parto).

† Excluye las mujeres con modo de parto desconocido.

Fuente: elaboración propia

### RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

El estudio puede fortalecer las capacidades de investigación en los servicios de salud de las provincias seleccionadas, no sólo proveyendo experiencia en la utilización de una herramienta para la vigilancia de la morbilidad materna y neonatal severa, sino también transfiriendo las herramientas y el *know how* para favorecer la implementación de las mejores prácticas en la red asistencial pública.

### RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

Los resultados de esta investigación significan un aporte al mayor conocimiento de la situación de los servicios en materia de atención obstétrica y neonatal en dos provincias argentinas. Además, contribuyen a consolidar la validación del instrumento de recolección de información utilizado internacionalmente por la OMS para la vigilancia de la morbilidad materna y neonatal severa.

### AGRADECIMIENTOS

A Daniel Teppaz, de la Dirección Provincial de Políticas de Género e Interculturalidad en Salud (Santa Fe); a Liana Campodónico y Hugo Gamarro, del CREP (Rosario); a Mónica Ahlbom, Mabel Itatí Rivero, Cecilia Inés Sáez y Mariana Gabriela Valussi, del Hospital Ángela Iglesia de Llano (Corrientes); a Matías Dornelles, Nadia Rissi Haddad, Alicia Obregón, Claudio Germán Ostolaza, Claudia Paré y Jesica Natalí Esquivel Quiñones, del Hospital Vidal (Corrientes); a Yamila Ledesma y Gabriel Spontón, del Hospital Camilo Muniagurria (Goya); a Bernardo Ulla y Yanina Viale, del Hospital Iturraspe (Santa Fe); a Carlos Arias, Cintia Bernardi, Marina Peralta y Ailin Velázquez, del Hospital José María Cullen (Santa Fe); a Leticia Albanesi, Beatriz Ferrari, Juan Ignacio Fraga, Laura Patricia Mariño y Valeria Osso, del Hospital Alejandro Gutiérrez (Venado Tuerto); a Dalila Agretti, Carlos Daniel Bernal, Carolina Cáceres, Valeria Della Rosa, Mario Díaz, Julia Fernández, Mariela

Fernández y Luján Villanueva, del Hospital Olga Stucky de Rizzi (Reconquista); a Elisa Burga, Julio Epelbaun, Mario Kurganoff y Pablo Damián Obatta, del Hospital Jaime Ferré (Rafaela); a Cintia Azurza, Gustavo Jorge Baccifava, Julia Castellá, Bárbara García, Florencia Forno, Cintia Grande, Ivana López, Jorgelina Ondategui, Vanesa Ortega, Leonor Pellegrino, Macarena Ruiz, María Florencia Valacco y Julia Viñuela, del Hospital Roque Sáenz Peña (Rosario); a Ana Carolina Bichara, Sabrina Calvo, María Florencia Carballo, René Di Mónaco y Paula López, del Hospital Centenario

(Rosario); a Gabriela Pezoa y Sabrina Spagnolo, de la Maternidad Martín (Rosario); a Carlos Costa, Celina Ghialdini y Giselle Pérez, del Hospital Provincial (Rosario); a Mónica Chamillard y Miguel Ángel Paccioco, del Hospital Eva Perón (Granadero Baigorria); y especialmente a Cristina Cuesta, del CREP, por su asistencia en el análisis e interpretación de los datos.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

## REGISTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD: N° RP 38

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Abalos E, Giordano D, Majic C, Morales EM, Peretti JI, Ramos S. Morbilidad severa materna y neonatal: vigilancia en servicios y capacidad de respuesta del sistema de salud. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):15-23.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Trends in Maternal Mortality: 1990 to 2010. WHO, UNICEF, UNFPA and the World Bank Estimates. Ginebra: OMS; 2012. [Disponible en: [http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631\\_eng.pdf](http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503631_eng.pdf)]. [Último acceso: 8 de febrero de 2014].
- <sup>2</sup> Filippi V, Ronsmans C, Campbel OMR, Graham W, Mills A, et al. Maternal Health in Poor Countries: The Broader Context and a Call for Action. *Lancet*. 2006;368(9546):1535-41.
- <sup>3</sup> Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gülmezoglu AM, Van Look PF. WHO Analysis of Causes of Maternal Death: A Systematic Review. *Lancet*. 2006;367(9516):1066-74.
- <sup>4</sup> Ronsmans C, Graham WJ. Lancet Maternal Survival Series Steering Group. Maternal Mortality: Who, When, Where, and Why. *Lancet*. 2006;368(9542):1189-200.
- <sup>5</sup> Paxton A, Maine D, Freedman L, Fry D, Lobis S. The Evidence for Emergency Obstetric Care. *Int J Gynaecol Obstet*. 2005;88(2):181-93.
- <sup>6</sup> Campbell OM, Graham WJ. Lancet Maternal Survival Series Steering Group. Strategies for Reducing Maternal Mortality: Getting on with What Works. *Lancet*. 2006;368(9543):1284-99.
- <sup>7</sup> Say L, Pattinson RC, Gülmezoglu AM. WHO Systematic Review of Maternal Morbidity and Mortality: The Prevalence of Severe Acute Maternal Morbidity (Near Miss). *Reprod Health*. 2004;1(1):3.
- <sup>8</sup> Pattinson RC, Hall M. Near Misses: A Useful Adjunct to Maternal Death Enquiries. *Br Med Bull*. 2003;67:231-43.
- <sup>9</sup> Geller SE, Rosenberg D, Cox SM, Brown ML, Simonson L, et al. The Continuum of Maternal Morbidity and Mortality: Factors Associated with Severity. *Am J Obstet Gynecol*. 2004;191(3):939-44.
- <sup>10</sup> Say L, Souza JP, Pattinson R, et al. Clasificación de las defunciones y los cuasieventos maternos por la OMS. *Boletín de la Organización Mundial de la Salud* 2009;87:734.
- <sup>11</sup> Asumen. Gacetilla de Prensa-Diciembre de 2010-12-07 [Disponible en: [http://www.asumen.org.ar/pdf/GACETILLA\\_PRENSA\\_DIC2010.pdf](http://www.asumen.org.ar/pdf/GACETILLA_PRENSA_DIC2010.pdf)] [Último acceso: 8 de febrero de 2014].
- <sup>12</sup> Pileggi C, Souza JP, Cecatti JG, Faundes A. Neonatal Near Miss in the 2005 WHO Global Survey Brazil: An Evaluation of the Quality of Perinatal Care. Datos no publicados del Proyecto Encuesta Global de la OMS 2009.
- <sup>13</sup> Keeping Promises, Measuring Results. Commission on Information and Accountability for Women's and Children's Health, 2010.
- <sup>14</sup> Souza JP, Gülmezoglu AM, Piaggio G, Carroli G, et al. Beyond the Coverage of Essential Interventions – the Next Challenge for Reducing Global Maternal Mortality: Findings of the World Health Organization Multi-Country Survey on Maternal and Newborn Health. *The Lancet* 2013;381, (9879):1747 - 1755.
- <sup>15</sup> Estadísticas Vitales, Información Básica - Año 2011. Secretaría de Políticas, Regulación e Institutos. Dirección de Estadísticas e Información de Salud, 2012. [Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/Publicaciones/Archivos/Serie5Nro55.pdf>] [Último acceso: 8 de febrero de 2014].
- <sup>16</sup> Graham WJ. Criterion-Based Clinical Audit in Obstetrics: Bridging the Quality Gap? *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*. 2009;23(3):375-388.
- <sup>17</sup> Abalos E, Carroli G, Ramos S. La morbilidad materna severa como herramienta para la vigilancia epidemiológica. Hoja Informativa OSSyR N°7. Observatorio de Salud Sexual y Reproductiva. [Disponible en: [http://www.ossyr.org.ar/pdf/hojas\\_informativas/hoja\\_7.pdf](http://www.ossyr.org.ar/pdf/hojas_informativas/hoja_7.pdf)] [Último acceso: 8 de febrero de 2014].

## ARTÍCULOS ORIGINALES

## VIGILANCIA INTENSIFICADA DE LEPTOSPIROSIS EN SANTA FE Y ENTRE RÍOS (2012-2013)

## Leptospirosis Enhanced Surveillance System in Santa Fe and Entre Ríos (2012-2013)

María C. Cudós<sup>1,2</sup>, Noelia Landolt<sup>1</sup>, Paulina Jacob<sup>1</sup>, María F Schmeling<sup>1</sup>, Yosena Chiani<sup>1</sup>, Sandra Brazza<sup>2</sup>, Abel Gómez Celora<sup>3</sup>, Eduardo Anchart<sup>4</sup>, María A Uboldi<sup>5</sup>, Norma B Vanasco<sup>1-6</sup>.

**RESUMEN.** INTRODUCCIÓN: La leptospirosis es la zoonosis de mayor prevalencia mundial. Santa Fe y Entre Ríos concentran la mayoría de casos en Argentina. OBJETIVO: Implementar y describir un sistema de vigilancia intensificada de casos de leptospirosis en Santa Fe y Entre Ríos. MÉTODOS: La investigación, desarrollada desde enero de 2012 hasta marzo de 2013, implicó la intervención en sistemas y servicios de salud, así como el fortalecimiento de la red de laboratorios para el diagnóstico específico y aislamiento de leptospiras. La información obtenida a partir de las fichas clínico-epidemiológicas de los casos confirmados fue analizada y presentada mediante medidas de resumen. La vigilancia intensificada se implementó en siete hospitales estratégicos. RESULTADOS: Ingresaron 183 pacientes. Se confirmaron 24 casos (13%): 10 por MAT, 9 por PCR en tiempo real y 5 por ambos métodos. Se obtuvieron 3 aislamientos (serogrupo Canicola). Fallecieron 4 pacientes con hemorragia pulmonar sumada a compromiso renal, hepático y/o plaquetopenia. CONCLUSIONES: La vigilancia intensificada permitió obtener aislamientos humanos, ratificó el valor de la MAT, evidenció la utilidad de PCR en tiempo real para diagnóstico precoz y corroboró la dificultad de obtener segundas muestras. La presentación clínica evidenció una elevada mortalidad global y una alta frecuencia de compromiso respiratorio asociado a disfunciones orgánicas múltiples de aparición precoz.

**ABSTRACT.** INTRODUCTION: Leptospirosis is the most prevalent zoonosis worldwide. In Argentina, Santa Fe and Entre Ríos are the provinces where most cases occur. OBJECTIVE: To implement and describe a system of enhanced surveillance of leptospirosis in Santa Fe and Entre Ríos. METHODS: The enhanced surveillance was carried out from January 2012 to March 2013. The study involved the intervention in health services and systems as well as the laboratory network strengthening for specific diagnosis and leptospira isolation. The information collected from clinical-epidemiological records of confirmed cases was analyzed and presented through summary measures. The surveillance was implemented in seven strategic hospitals. RESULTS: A total of 183 patients were enrolled, and 24 cases (13%) were confirmed: 10 through MAT, 9 through real time PCR and 5 through both methods. It was possible to obtain 3 isolates (Canicola serogroup). 4 patients died with pulmonary hemorrhage coupled with renal impairment, hepatic and/or thrombocytopenia. CONCLUSIONS: The enhanced surveillance allowed to obtain human isolates, confirmed the diagnostic value of MAT, showed the utility of real time PCR for early diagnosis and the difficulties to obtain second samples. The clinical presentation revealed a high global mortality and a high frequency of respiratory involvement related to multiple organ dysfunctions from early stages.

**PALABRAS CLAVE:** Leptospirosis - Vigilancia - Diagnóstico - Tipificación

**KEY WORDS:** Leptospirosis - Surveillance - Diagnosis - Typification

<sup>1</sup> Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias- ANLIS

<sup>2</sup> Epidemiología, Ministerio de Salud de Santa Fe

<sup>3</sup> Hospital José María Cullen, Santa Fe

<sup>4</sup> Coordinación de Redes Bioquímicas del Ministerio de Salud de Santa Fe

<sup>5</sup> Dirección Provincial de Promoción y Prevención, Ministerio de Salud de Santa Fe

<sup>6</sup> Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas, Universidad Nacional del Litoral

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Beca "Carrillo-Oñativia", categoría Estudio Multicéntrico, Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina.

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 21 de febrero de 2014

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 11 de junio de 2014

**CORRESPONDENCIA A:** Carolina Cudós  
Correo electrónico: carolinacudos@gmail.com

## INTRODUCCIÓN

La leptospirosis es la enfermedad zoonótica de mayor distribución y prevalencia mundial.<sup>1-4</sup> Las provincias de Santa Fe y Entre Ríos reportan anualmente el mayor número de casos y muertes de Argentina, constituyendo un problema prioritario de salud pública a nivel regional.<sup>5,6</sup> Las características climáticas de la región, las condiciones ambientales y la frecuencia de inundaciones y anegamientos podrían explicar en parte esa mayor concentración de casos.

Debido a su muy diversa presentación clínica, la enfermedad suele ser subdiagnosticada y subnotificada. Puede ser asintomática, presentarse como la enfermedad de Weil o adoptar formas ictericas de variable gravedad.<sup>1-4</sup> Adicionalmente, en los últimos años, se caracterizaron formas clínicas emergentes como la hemorragia pulmonar, con tasas de mortalidad mayores al 50%.<sup>7-12</sup>

La precocidad en el diagnóstico y en el inicio de la antibióticoterapia puede contribuir a mejorar la evolución del paciente y reducir la letalidad.<sup>1</sup> Las dificultades diagnósticas

entorpecen la atención del paciente con leptospirosis, lo cual deriva en mayor gravedad y aumento de la mortalidad.<sup>3</sup>

Los métodos de referencia para el diagnóstico de leptospirosis son el cultivo y la serología por microaglutinación (MAT); sin embargo, no permiten el diagnóstico temprano de los casos, porque las leptospiras son de muy lento desarrollo y los anticuerpos sólo pueden ser detectados a partir de la segunda semana del inicio de síntomas.<sup>3,13,14</sup> El mayor problema de esta debilidad reside en que no se detectan casos fatales con hemorragia pulmonar por leptospirosis, donde la mortalidad generalmente es temprana.<sup>7-12</sup> El aislamiento es importante desde el punto de vista epidemiológico, porque permite conocer con certeza las variedades circulantes de leptospiras en cada región.<sup>3</sup> Esto es útil para incluir en el panel de antígenos empleados en la MAT todas las variedades circulantes, detectar así la totalidad de los casos y evitar falsos negativos.<sup>13,14</sup> Sin embargo, no existen aislamientos de jerarquía y suficientemente estudiados en Argentina.<sup>6</sup>

La intensificación de la vigilancia epidemiológica y la adecuada caracterización clínica de casos en la región constituyen pilares fundamentales para cualquier estrategia destinada al control de la enfermedad.<sup>15</sup>

El objetivo de este trabajo fue implementar y describir un sistema de vigilancia intensificada de casos sospechosos de leptospirosis en hospitales de Santa Fe y Entre Ríos durante 2012 y el primer trimestre de 2013.

## MÉTODOS

El estudio constó de un componente de investigación operativa (intervención) y otro observacional descriptivo. Implicó la intervención e investigación en sistemas y servicios de salud, con la implementación de un sistema de vigilancia intensificada de casos de leptospirosis en hospitales estratégicos y el fortalecimiento de la red de laboratorios para el diagnóstico específico y el aislamiento de leptospiras en muestras humanas. El sistema de vigilancia utilizado fue de tipo centinela; se realizó una actividad intensiva con el fin de obtener información de mayor calidad en los lugares seleccionados. La vigilancia se basó en la incorporación de nuevos métodos diagnósticos: PCR en tiempo real y cultivo. Se capacitó a médicos, bioquímicos y técnicos de laboratorio de los hospitales para detectar pacientes con sospecha de leptospirosis que reuniesen el criterio de inclusión y para extraer muestras de sangre en forma oportuna. También se ratificó la necesidad de que el caso fuera notificado rápidamente. Al inicio y regularmente durante el período del estudio, se realizaron capacitaciones en materia de presentación clínica de la enfermedad, métodos de diagnóstico a utilizar y procedimientos para el estudio. Para implementar la vigilancia intensificada se organizaron 25 talleres con la participación del personal de salud encargado de asistir a pacientes de leptospirosis en los 7 hospitales seleccionados.

El criterio empleado para la selección de los hospitales fue que concentraran la atención del mayor número de

pacientes con sospecha de leptospirosis según los registros de la Red Nacional de Laboratorios de Leptospirosis (RNLL). Se comprometieron a trabajar en forma intensiva 25 referentes (3 técnicos de laboratorio, 10 bioquímicos y 12 médicos) distribuidos en los 7 establecimientos: Hospital San Martín (Paraná), Hospital José María Cullen y Hospital Iturraspe (Santa Fe), Hospital Centenario, Hospital Provincial, Hospital de Emergencias Clemente Álvarez y Hospital Escuela Eva Perón (Rosario). Se monitorearon continuamente las omisiones y/o errores en el procedimiento. Se descartó a todos aquellos pacientes que habían sido ingresados equivocadamente y que no cumplían el criterio de inclusión.

Para investigar los casos sospechosos de leptospirosis y conocer las variedades circulantes, se fortaleció la RNLL y se descentralizó la gran mayoría de los métodos diagnósticos en los laboratorios. Se creó un kit diagnóstico, que fue distribuido a cada uno de los laboratorios de los hospitales seleccionados. El kit contenía un tubo seco para obtener muestras de suero, un tubo con ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) para PCR, un tubo con heparina y otro con medio de cultivo específico, ambos para el aislamiento de leptospiras en muestras de sangre. Además, se entrenó y capacitó a los integrantes de la red para que utilizaran adecuadamente el kit y participaran en la detección y vigilancia.

Se realizó vigilancia de todos los pacientes con síndrome febril asistidos en alguno de los hospitales seleccionados. Sólo se aplicó el kit diagnóstico a aquellos individuos que cumplían el siguiente criterio de inclusión: "paciente con sospecha de leptospirosis que presentó antecedentes epidemiológicos para leptospirosis en las 4 semanas previas al inicio de los síntomas, con menos de 6 días de evolución, atendido en alguno de los 7 hospitales públicos seleccionados durante 2012 y hasta marzo de 2013 inclusive". Se excluyó a aquellos pacientes con más de 6 días de evolución.

Los datos de cada paciente (sociodemográficos, clínicos, epidemiológicos y de laboratorio) se obtuvieron de las historias clínicas, de la ficha de notificación de síndromes febriles de la provincia de Santa Fe (para los hospitales de dicha provincia) y del Ministerio de Salud de la Nación (para los establecimientos de Entre Ríos).

Se obtuvieron muestras de suero, sangre entera con y sin EDTA al momento de la internación y una segunda muestra de suero al momento de la convalecencia (cuando fue posible). Los sueros se conservaron a -20 °C hasta ser procesados por los métodos correspondientes. Todos fueron sometidos a macroaglutinación con antígeno termorresistente (TR)<sup>16</sup> y luego al método confirmatorio, la MAT, según lo descripto por la Organización Panamericana de la Salud y la Organización Mundial de la Salud.<sup>13,14</sup> Para la MAT se empleó un panel de 12 cepas de leptospiras representativas de 11 serogrupos: Castellonis (Castellón 3), Canicola (Hound Utrecht IV), Grippityphosa (Moskva V), Icterohaemorrhagiae (M20), Pomona (Pomona), Pyrogenes

(Salinem), Tarassovi (Perepelicin), Sejroe (Wolfii 3705), Hardjo (Hardjoprajitno), Australis (Ballico), Autummalis (Akiyami A) y Semarang (Patoc). La sangre con EDTA se procesó por PCR en tiempo real, empleando sondas Taq-Man según el método de Stoddard.<sup>17</sup> La sangre entera se sembró para cultivo inmediatamente después de obtenida en medio EMJH (Ellinghausen-McCulloch-Johnson-Harris) semisólido específico para el desarrollo de leptospirosis. Luego se subcultivaron en medio Fletcher y se siguieron semanalmente ambos repiques hasta los cuatro meses. Los aislamientos obtenidos fueron tipificados serológicamente mediante el test de aglutinación cruzada (CATT)<sup>13,14</sup> y molecularmente mediante el método de 16S rRNA y tipificación por secuencia de multilocus (MLST).<sup>18,19</sup> El CATT se realizó con suero de conejo hiperinmune frente a sueros representativos de 21 serogrupos de leptospira. La secuenciación del 16S rRNA implicó la amplificación de una región del gen *rrs* de *L. interrogans* según Merien y col (1992) con modificaciones y el MLST según el método de Boonsilp y col, 2013.<sup>18-19</sup>

Para la definición de casos, se utilizaron los criterios del Sistema de Vigilancia Laboratorial del Ministerio de Salud de la Nación.<sup>20</sup>

- Se definió como caso sospechoso de leptospirosis al que presentó fiebre, con cefalea, mialgia, con epidemiología compatible, con o sin algún criterio de gravedad: ictericia, alteración de la conciencia o signos meníngeos, falla renal aguda, hipotensión arterial, síntomas respiratorios, abdomen agudo o hemorragias.

- Se definió como caso confirmado:

- a) cuando se disponía sólo de una muestra: MAT positiva con un título mayor o igual a 1/200 y/o aislamiento bacteriano positivo y/o detección del genoma bacteriano por PCR en tiempo real;

- b) seroconversión a la MAT en dos o más muestras (la primera negativa y la segunda positiva, o la primera y la segunda positivas con diferencia de al menos dos títulos entre ellas).

- Se definió como caso descartado al paciente sospechoso que presentó dos muestras, con al menos 7-10 días de separación entre ambas, en las que no se observó seroconversión directa o inversa a la MAT, o resultado no reactivo para estudios realizados por las siguientes pruebas de tamizaje: Macroaglutinación (Antígeno TR) y/o ELISA en muestras de más de 10 días de inicio de síntomas.

Se realizó un trabajo descriptivo, clínico y epidemiológico de los casos confirmados. A partir de las fichas clínico-epidemiológicas de todos los pacientes incluidos en el estudio, se obtuvo información, que luego fue analizada y presentada mediante medidas de resumen en forma de tablas.

Se confeccionó una base de datos en Epi Info® y Excel con todos los pacientes incluidos en el estudio (*Centers for Disease Control and Prevention*, Atlanta, Estados Unidos) y con las variables sociodemográficas (edad, sexo, lugar de residencia), clínicas (fiebre, cefalea intensa, mialgias,

ictericia, abdomen agudo, shock, síndromes respiratorio, renal, meníngeo y hemorrágico, internación/tratamiento ambulatorio), epidemiológicas (ocupación laboral, antecedentes de contacto con animales, aguas o inundación/anegamiento) y laboratoriales (recuento de glóbulos blancos, porcentaje de neutrófilos, recuento de plaquetas, velocidad de eritrosedimentación, resultados de laboratorio específico).

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité de Ética y Seguridad de la Investigación de la Facultad de Bioquímica y Ciencias Biológicas (Universidad Nacional del Litoral). Se realizó un consentimiento informado específico para el proyecto y una nota informativa para el paciente.

## RESULTADOS

Durante 2012 y hasta marzo de 2013 se logró implementar efectivamente la vigilancia intensificada en los 7 hospitales estratégicos seleccionados. Durante el monitoreo realizado a lo largo del estudio, se encontraron errores iniciales en el ingreso de pacientes. Esto obligó a descartar 14 primeras muestras de pacientes que no reunían el criterio de inclusión e impidió que 8 pacientes ingresaran al estudio porque no se contaba con las muestras correspondientes al momento de la internación, a pesar de reunir los criterios de inclusión. Luego, dichos problemas fueron solucionados.

Los casos de leptospirosis vigilados fueron diagnosticados mediante la red de laboratorios utilizando TR, MAT, PCR en tiempo real y cultivo de leptospirosis.

Se obtuvieron 242 muestras correspondientes a 183 pacientes: 125 (68,30%) ingresados en hospitales de la ciudad de Rosario, 42 (22,95%) en Santa Fe y 16 (8,75%) en Paraná.

Se realizó serología a las 183 primeras muestras, PCR en tiempo real a 181 (98,9%) y se cultivaron 169 (92,3%). A 58 pacientes (31,70%) se les obtuvo segunda muestra y a apenas 1 (0,54%), una tercera muestra. Todas ellas fueron procesadas por MAT.

Se confirmaron 24 casos: 10 sólo por seroconversión a la MAT, 9 sólo por PCR en tiempo real (en ninguno de estos pacientes se obtuvo segunda muestra, y 3 de ellos fallecieron) y 5 por ambos métodos.

De los cultivos sembrados, se obtuvieron 3 aislamientos de *Leptospira sp.*: 2 pacientes ingresados en Rosario y 1 en Santa Fe. Los aislamientos se tipificaron como pertenecientes al serogrupo Canicola, y molecularmente se confirmó este hallazgo. Un total de 127 cultivos fueron negativos, y 29 se contaminaron.

Cabe remarcar que los aislamientos obtenidos correspondieron a pacientes previamente confirmados por PCR en tiempo real y MAT (1 por PCR en tiempo real y 2 por ambos métodos).

Se descartaron 43 casos; en 4 de ellos se confirmó hantavirus, en 1 fiebre hemorrágica argentina y en 1 dengue.

Hubo 116 casos sospechosos que no pudieron ser confirmados ni descartados, ya que no se consiguió una segunda muestra.

La edad promedio de los casos fue de 35,5 años, con un rango de 15 a 66. La mayoría de los casos confirmados (17/24) correspondió a pacientes mayores de 20 años.

De los 12 pacientes con plaquetopenia, la mitad presentó recuentos menores a 100.000 plaquetas/ml. Hubo 19 internados, y 5 recibieron atención ambulatoria. De los 11 pacientes con compromiso pulmonar, sólo 2 no presentaron en forma concomitante compromiso renal, hepático y/o plaquetopenia. Fallecieron 4 pacientes (todos con compromiso pulmonar), lo que representa una mortalidad del 16,6% del total de casos confirmados y del 36,3% de los que presentaron síndrome pulmonar (ver Tabla 1 y Tabla 2).

**TABLA 1.** Factores sociodemográficos y epidemiológicos de casos confirmados de leptospirosis en Santa Fe y Entre Ríos, 2012-2013.

Variable	Nº respuestas	Nº positivos (%)
Edad >20 años	24	17 (70,8)
Sexo masculino	24	18 (75)
Residencia urbana	24	20 (83,3)
Tarea en ámbito rural	24	4 (16,6)
Contacto con roedores	11	6 (54,5)
Contacto con aguas*	10	3 (30)
Inundación/anegamiento	9	4 (44,4)

\* Contacto con agua de arroyo, laguna, río o agua estancada, contacto con suelo o materiales húmedos.

Fuente: Elaboración propia.

**TABLA 2.** Presentación clínica, datos de laboratorio inespecífico y radiología de casos confirmados de leptospirosis en Santa Fe y Entre Ríos, 2012-2013.

Características	Nº respuestas	Nº positivos (%)
Características clínicas		
Fiebre	24	24 (100)
Ictericia	20	2 (10)
Cefalea	24	16 (66,6)
Mialgias	24	20 (83,3)
Síndrome respiratorio	24	11 (45,8)
Síndrome renal	24	4 (16,6)
Síndrome hepático	24	5 (20,8)
Síndrome meníngeo	24	1 (4,1)
Síndrome hemorrágico	24	5 (20,8)
Abdomen agudo	23	10 (43,4)
Shock	23	5 (21,7)
Laboratorio inespecífico		
Leucocitosis (>10.000 leucocitos/mm <sup>3</sup> )	19	12 (63,1)
Neutrofilia (>75%)	16	14 (87,5)
Plaquetopenia (<150.000 plaquetas/mm <sup>3</sup> )	19	12 (63,1)
VES† acelerada (>20 mm/hora)	12	12 (100)
Radiografía tórax anormal*	8	7 (87,5)

\* Radiografía tórax anormal: infiltrados difusos alveolares bilaterales

† Velocidad de entrosedimentación

Fuente: Elaboración propia.

## DISCUSIÓN

La implementación de la vigilancia intensificada en los siete hospitales estratégicos seleccionados pudo lograrse en gran medida gracias al compromiso y la capacitación de los referentes en leptospirosis y del personal de salud de la región. No hay ningún antecedente de intervención de este tipo en Argentina, lo que resalta la importancia de los resultados de esta primera experiencia, aunque existen casos en Brasil que demuestran los beneficios de aumentar la vigilancia de leptospirosis.<sup>8,21</sup> Desde el punto de vista de la atención, se podría favorecer la detección precoz para realizar un manejo adecuado del paciente y reducir así las complicaciones y la letalidad de la enfermedad, sobre todo en los casos de hemorragia pulmonar grave. Los aportes de la vigilancia intensificada, tipo pasiva, incluyen caracterizar mejor los eventos, incrementar la especificidad de otras estrategias pasivas y responder a la necesidad de información concreta para determinados eventos en salud.<sup>15</sup> Si se sostiene esta estrategia en el tiempo (por ejemplo, con capacitaciones y motivación del personal permanente), se podrían lograr muy buenos resultados.

La vigilancia intensificada, sumada al trabajo con la red de laboratorios, permitió además obtener tres aislamientos de *Leptospiras* en apenas un año. Los aislamientos de muestras humanas publicados en los últimos años en Argentina son casi nulos.<sup>6,22</sup> Más aún, la gran mayoría de los reportes de casos humanos no fueron bien documentados, ni tipificados por los métodos moleculares disponibles en la actualidad.<sup>19,23</sup> Los tres aislamientos obtenidos fueron tipificados fenotípicamente como *Canicola*. El resultado concuerda con el hecho de que los caninos, principales transmisores de esta variedad, son considerados uno de los dos mayores agentes urbanos, y los tres casos fueron urbanos.<sup>1,2</sup> Asimismo, el hallazgo indicaría un cambio en el predominio de las variedades circulantes de *Leptospira*, ya que anteriormente la mayoría de los aislamientos habían sido fenotipificados como *Icterohaemorrhagiae*.<sup>6</sup> Estos resultados sugieren que el principal agente causal de leptospirosis en Santa Fe en el período estudiado serían leptospiras de la variedad *Canicola*, y que este podría ser el origen de la hemorragia pulmonar en la región. Para corroborar los datos, sería necesario continuar este tipo de estudios, obtener un mayor número de aislamientos con análisis de genotipificación y correlacionar los resultados con la presentación clínica. Estos hallazgos difieren de lo descrito en Brasil, donde el principal agente causal (tanto de los cuadros leves como del síndrome de hemorragia pulmonar grave) era *L. interrogans serovar Copenhageni*.<sup>8,21</sup>

La información de los aislamientos obtenidos es necesaria para la toma de decisiones operativas, tanto de la red de laboratorios de leptospirosis como de salud pública. Los datos sobre las cepas circulantes permiten a la red revisar si el panel empleado para la MAT en cada región contiene efectivamente las cepas aisladas, si corresponde incluirlas o si se prefiere incorporar al panel una cepa de referencia.<sup>14</sup> De este modo se logra que la MAT sea más

eficiente, ya que se reduce el número de falsos negativos por la no utilización de cepas representativas del serogrupo infectante. Además el reconocimiento certero por aislamiento del agente infectante en la región es importante para la diferenciación e interpretación del resultado de la MAT, porque *Canicola* e *Icterohaemorrhagiae* muestran alta reactividad cruzada.<sup>3,14</sup> Si se considera que en la actualidad la mayoría de los casos confirmados en Argentina presentan altos títulos coagulantes frente a estos dos serogrupos, el resultado hallado en este estudio podría indicar que la mayoría de los casos serían atribuibles al serogrupo *Canicola* en vez de *Icterohaemorrhagiae*. Finalmente, el conocimiento de las variedades presentes es de utilidad para la toma de decisiones de salud pública provincial y nacional porque contribuye a implementar estrategias de prevención adecuadas, tales como control de reservorios y utilización de vacunas específicas (humanas y animales) para dichos serovares.<sup>2,14</sup> La única vacuna de leptospirosis disponible en Argentina es una vacuna a bacterias atenuadas, cuya eficacia depende de que contenga en su formulación las variedades de *Leptospiras* circulantes en la región en cuestión.<sup>3,24,25</sup> Por lo tanto, el conocimiento es esencial para saber si la vacuna es útil o si deben formularse otras más adecuadas.

Se confirmaron 24 casos en los hospitales seleccionados durante el período estudiado. Aunque según los registros de la RNLL, 2012 y 2013 no fueron años epidémicos para leptospirosis en el área vigilada, el total de casos confirmados fue elevado. Muy probablemente esto se debe a la implementación de un sistema de vigilancia intensificada para la enfermedad. Lamentablemente, los registros oficiales existentes no son comparables, ya que se está cambiando el sistema de notificación a nivel nacional.

El hecho de que los casos confirmados sólo por MAT (y no detectados por PCR) hayan sido 10/24 (41,6%) ratifica el valor de este método de referencia diagnóstica, aun teniendo en cuenta que es baja su sensibilidad en la primera semana de la enfermedad y que generalmente se requiere una segunda muestra para confirmar los casos.

La PCR en tiempo real confirmó 9/24 (37,5%) casos, aproximadamente la misma cantidad que la MAT. Sin embargo, como en ninguno de ellos se obtuvo segunda muestra, se desconoce si la MAT los habría detectado. Dado que este hecho es frecuente en casos con evolución rápidamente fatal, urge contar con un método así, que permita lograr una confirmación precoz. El resultado anterior concuerda con lo descrito por otros autores sobre este método de detección directa de leptospiras en etapas precoces de la enfermedad y su mayor sensibilidad con respecto a la tradicional MAT.<sup>17,26</sup> Sin embargo, cabe remarcar que la imposibilidad de obtener la segunda muestra se debió a una rápida evolución fatal sólo en 3 de los 9 casos confirmados mediante PCR; en los otros 6, no se obtuvo porque falló el sistema de vigilancia.

De los 183 pacientes incluidos, hubo 116 (63,3%) casos estudiados de manera incompleta, porque no se obtuvo segunda muestra y no pudieron ser confirmados ni des-

cartados. Esto subraya la dificultad que tienen los servicios de salud para conseguir una segunda muestra, aun bajo un protocolo de vigilancia intensificada. Cabe suponer entonces que la muy baja proporción de confirmación de casos (13%) obtenida en este estudio, a pesar de la vigilancia intensificada, se debe principalmente a la falta de muestras de convalecencia. Los resultados implican un desafío para el sistema de salud y un llamado a trabajar de forma más intensa en la vigilancia de la enfermedad. Aunque en una región endémica los médicos incluyen la leptospirosis entre los probables diagnósticos, falla el seguimiento de los pacientes, la obtención de una segunda muestra y el cierre de los casos.

Los tres aislamientos se obtuvieron de casos previamente confirmados mediante MAT y/o PCR en tiempo real, lo que refuerza la idea de que la técnica de cultivo es una herramienta importante para la epidemiología pero de poca utilidad clínica. Esto afirma la conveniencia de desarrollar técnicas de diagnóstico rápido, que proporcionen una respuesta más temprana a los médicos tratantes y al sistema de salud. Por lo tanto, la estrategia de sumar la PCR en tiempo real al cultivo para confirmar los casos sería beneficiosa, ya que permitiría hacerlo de forma más precoz y posibilitaría un estudio más completo y oportuno.

Al igual que en estudios previos, se observó que actualmente la leptospirosis es un problema urbano. Las condiciones de vida precarias de la población, el contacto con roedores o el hecho de vivir en zonas que sufren inundaciones y/o anegamientos aumentan la aparición de casos.<sup>1,3,5,27</sup> Con respecto a la edad de los pacientes, se confirmó el hallazgo obtenido para Argentina en un estudio previo,<sup>27</sup> que indicaba que la edad superior a 20 años era un factor de riesgo de leptospirosis.

La presentación clínica encontrada fue un síndrome seudogripal (fiebre, mialgias, cefalea) acompañado de afectación variable de diferentes órganos. Hubo una elevada mortalidad (16,6%), especialmente en aquellos pacientes con compromiso pulmonar (4/11, 36,3%). Clásicamente, la mortalidad en leptospirosis se asociaba a la enfermedad de Weil.<sup>1,3</sup> En los últimos años, sin embargo, se puso en evidencia la aparición de la hemorragia pulmonar grave como forma clínica emergente.<sup>7</sup> Asimismo, se describieron los primeros casos de síndrome de hemorragia pulmonar en Argentina, que presentaban una mortalidad elevada y típicamente no tenían compromiso hepático, renal ni plaquetopenia.<sup>5,22</sup> Llamativamente, los pacientes de este estudio con síndrome de hemorragia pulmonar grave mostraron frecuentes disfunciones orgánicas asociadas, así como plaquetopenia, constituyendo un síndrome clínico de vecindad no Weil no hemorragia pulmonar aislada. La leptospirosis continúa siendo una enfermedad subdiagnosticada, en especial frente a presentaciones poco frecuentes o cuando la hemorragia pulmonar domina el cuadro, y los médicos (aun en áreas endémicas), no sospechan de leptospirosis.<sup>9</sup> La vigilancia intensificada, aunada a una red de laboratorios provista de técnicas de PCR, permitirá mejorar el rendimiento diagnós-

tico (sobre todo, en etapas precoces) y el conocimiento de las presentaciones clínicas en la región. Seguramente, esto redundará en un mejor manejo de la enfermedad, que se muestra como una verdadera amenaza a la salud pública.

### RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

El presente estudio permitió conocer variedades de leptospirosis circulantes en la región, coincidiendo las mismas con las presentes en la vacuna autorizada en Argentina. Lo cual permite utilizar con mayor seguridad dicha vacuna, considerando que se protegerá a la población de riesgo contra las variedades a las que están expuestos. La obtención de aislamientos permite además adecuar el cepario de la MAT, para que sea más eficiente, reduciendo el número de falsos negativos. A su vez, refuerza la necesidad de continuar trabajando en vigilancia intensificada de leptospirosis, con énfasis en conseguir segunda muestra de los pacientes sospechosos, ya que la misma es la que permitió confirmar el mayor número de casos.

### RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

Se capacitaron médicos y bioquímicos en la vigilancia intensificada de la enfermedad, en la necesidad de obtener las

muestras oportunamente y así tener un diagnóstico precoz, en la variedad de métodos diagnósticos disponibles y su utilidad en cada etapa de la enfermedad. Dichos médicos y bioquímicos capacitados están en hospitales escuelas, lo que permite que el conocimiento obtenido se continúe multiplicando a los profesionales en formación.

### RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

El estudio permitió detectar un mayor número de casos de leptospirosis grave, aporta conocimiento al país de la forma clínica de presentación y posibles factores de riesgo asociados a estos casos, sentando las bases para poder evaluar estrategias terapéuticas que permitan una mayor sobrevida de los pacientes. Refuerza la necesidad de realizar una mejora en el diagnóstico, mediante detección más temprana utilizando métodos de diagnóstico precoces y sensibles. A su vez esto permite un registro más confiable del número de casos y una medida real del impacto de esta enfermedad en la salud pública Argentina.

### AGRADECIMIENTOS

Al Laboratorio Central de la Provincia de Santa Fe y al Laboratorio de Leptospirosis del Centro de Especialidades Médicas Ambulatorias de Rosario, por su importante contribución al trabajo.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Cudós, MC, Landolt N, Jacob P, Schmeling MF, Chiani Y, Brazza S, Gómez Celora A, Anchart E, Uboldi MA, Vanasco NB. Vigilancia intensificada de leptospirosis en Santa Fe y Entre Ríos (2012-2013). Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):24-30.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Bharti AR, Nally JE, Ricaldi JN, Matthias MA, Diaz MM, Lovett MA, et al. Leptospirosis: A Zoonotic Disease of Global Importance. *Lancet Infect Dis.* 2003;3:757-771.
- McBride AJA, Athanazio DA, Reis MG, Ko AI. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2005;18:376-386.
- Levett PN. Leptospirosis. *Clin Microbiol Rev.* 2001;14:296-326.
- Vinetz JM. Leptospirosis. *Curr Opin Infect Dis.* 2001;14:527-538.
- Seijo A. Leptospirosis, un problema de salud pública. *Boletín: Temas de Salud, de la Asociación de Médicos Municipales de la Ciudad de Buenos Aires.* 2001;8(67):1-8.
- Comisión Científica sobre Leptospirosis en la República Argentina (CCLA) - Asociación Argentina de Veterinarios de Laboratorio de Diagnóstico (AAVLD). Informe sobre Leptospirosis en la República Argentina. Fundación Mundo Sano, 2006.
- Trejejo RT, Rigau-Perez JG, Ashford DA, McClure EM, Jarquin-Gonzalez C, Amador JJ, et al. Epidemic Leptospirosis Associated with Pulmonary Hemorrhage - Nicaragua 1995. *J Infect Dis.* 1998;178:1457-1463.
- Gouveia EL, Metcalfe JF, De Carvalho AL, et al. Leptospirosis-Associated Severe Pulmonary Hemorrhagic Syndrome, Salvador, Brazil. *Emerg Infect Dis.* 2008;14:505-508.
- Segura ER, Ganoza CA, Campos K, Ricaldi JN, Torres S, Silva H, et al. Clinical Spectrum of Pulmonary Involvement in Leptospirosis in a Region of Endemicity,

- with Quantification of Leptospiral Burden. *Clin Infect Dis.* 2005;40:343-351.
- Dolhnikoff M, Mauad T, Bethlem EP, Carvalho CRR. Leptospiral Pneumonias. *Curr Opin Pulm Med.* 2007;13:230-235.
- Teglia OF, Battagliotti C, Villavicencio RL, Cunha BA. Leptospiral Pneumonia. *Chest.* 1995;108:874-5.
- Seijo A, Coto H, San Juan J, et al. Lethal Leptospiral Pulmonary Hemorrhage: An Emerging Disease in Buenos Aires, Argentina. *Emerg Infect Dis.* 2002;8:1004-5.
- Organización Panamericana de la Salud (OPS), Centro Panamericano de Zoonosis. Manual de métodos para el diagnóstico de laboratorio de leptospirosis, 1985.
- World Health Organization, International Leptospirosis Society. Human Leptospirosis: Guidance for Diagnosis, Surveillance and Control. *NLM Classification: WC 420, Malta,* 2003.
- Ortiz Z, Esandi ME, Bortman M. Módulo 5: Vigilancia de la Salud, serie Epidemiología Básica y Vigilancia de la Salud. Organización Panamericana de la Salud. Ministerio de Salud de la Nación, 2001.
- Mazzonelli J, Mazzonelli GD, Mailloux M. Antigene Thermo-resistant chez les Leptospirales. *Ann Microbiol, Inst Pasteur.* 1974;125A:125-126.
- Stoddard RA, Gee JE, Wilkins PP, McCaustland K, Hoffmaster AR. Detection of Pathogenic *Leptospira* spp through TaqMan Polymerase Chain Reaction Targeting the LipL32 Gene. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2009;64:247-255.

- <sup>18</sup> Mérien F, Amouriaux P, Perolat P, Baranton G, Saint Girons I. Polymerase Chain Reaction for Detection of *Leptospira* spp in Clinical Samples. *J Clin Microbiol*. 1992;30:2219-2224.
- <sup>19</sup> Boonsilp S, Thaipadungpanit J, Amornchai P, Wuthiekanun V, Bailey MS, et al. A Single Multilocus Sequence Typing (MLST) Scheme for Seven Pathogenic *Leptospira* Species. *PLoS Negl Trop Dis*. 2013;7(1):e1954.
- <sup>20</sup> Ministerio de Salud de la Nación. Sistema de Vigilancia Laboratorial. Leptosirosis: Normativa y Tutorial para la vigilancia a través del Sistema Nacional para la Vigilancia Laboratorial (SIVILA-SNVS), 2011. [Disponible en: [http://www.snvs.msal.gov.ar/descargas/Instructivos\\_Modulos/LEPTOSPIROSIS\\_Tutorial\\_para\\_la\\_notificacion\\_a\\_traves\\_del\\_SIVILA\\_2011.pdf](http://www.snvs.msal.gov.ar/descargas/Instructivos_Modulos/LEPTOSPIROSIS_Tutorial_para_la_notificacion_a_traves_del_SIVILA_2011.pdf)]. [Último acceso: 29 de mayo de 2014].
- <sup>21</sup> Ko AI, Galvao Reis M, Ribeiro Dourado CM, Johnson WD Jr, Riley LW. Urban Epidemic of Severe Leptospirosis in Brazil. Salvador Leptospirosis Study Group. *Lancet*. 1999;354(9181):820-5.
- <sup>22</sup> Seijo A, et al. Neumonía aguda de la comunidad y hemorragia pulmonar por leptosirosis en el área metropolitana de Buenos Aires. *Medicina (Buenos Aires)*. 2011;71:127-134.
- <sup>23</sup> Cerqueira GM, Picardeau M. A Century of *Leptospira* Strain Typing. *Infect Genet Evol*. 2009;9:760-768.
- <sup>24</sup> Koizumi N. Leptospirosis Vaccines: Past, Present and Future. *J Postgrad Med*. 2005;51:210-214.
- <sup>25</sup> Martínez R, Pérez A, Quiñones MC, et al. Eficacia y seguridad de una vacuna contra la leptosirosis humana en Cuba. *Rev Panam Salud Pública*. 2004;15:149-255.
- <sup>26</sup> Agampodi SB, Matthias MA, Moreno AC, Vinetz JM. Utility of Quantitative Polymerase Chain Reaction in Leptospirosis Diagnosis: Association of Level of Leptospiremia and Clinical Manifestations in Sri Lanka. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1249-1255.
- <sup>27</sup> Vanasco NB, Schmeling MF, Lotterberger J, Costa F, Ko AI, Tarabla HD. Clinical Characteristics and Risk Factors of Human Leptospirosis in Argentina (1999-2005). *Acta Trop*. 2008;107(3):255-258.

# ARTÍCULOS ORIGINALES

## SENTIDOS EN LAS NARRATIVAS SOBRE CÁNCER COLORRECTAL EN POBLACIÓN SANA: APORTES PARA UNA ESTRATEGIA DE PREVENCIÓN EN ARGENTINA

### Narratives of Colorectal Cancer Among Healthy Population: Contributions for a Preventive Strategy in Argentina

Alejandro Capriati,<sup>1</sup> Silvina Ramos,<sup>2</sup> Cecilia Tamburrino<sup>1</sup>

**RESUMEN. INTRODUCCIÓN:** Son recientes y escasos los estudios sobre conocimientos del cáncer colorrectal (CCR) en población sana y sus actitudes respecto a pruebas de detección temprana. **OBJETIVO:** Con el propósito de producir insumos para la estrategia comunicacional de sus programas, el Instituto Nacional del Cáncer encomendó al Centro de Estudios de Estado y Sociedad la realización de un estudio sociocultural. El objetivo del presente trabajo fue analizar los significados culturales relativos al CCR, a fin de identificar potenciales obstáculos y facilitadores de las prácticas de prevención en población sana. **MÉTODOS:** Se utilizaron dos técnicas de relevamiento de información: la entrevista en profundidad y el grupo focal. Se seleccionaron varones y mujeres de entre 45 y 65 años sin antecedentes propios de CCR. El trabajo de campo fue desarrollado en cuatro ciudades de Argentina. **RESULTADOS:** A excepción del conocimiento basado en la experiencia personal, no se registraron nociones o creencias claramente definidas sobre el CCR. El término "colorrectal" no despertó asociaciones de sentido, ni fue relacionado espontáneamente con el intestino. Las cuestiones relativas al ano demostraron ser un importante obstáculo para la prevención y detección temprana del CCR. **CONCLUSIONES:** La confianza en la ciencia y la tecnología, así como la creencia acerca de que el momento en el que se "agarra" la enfermedad es determinante para su desenlace, pueden ser una plataforma sobre la cual deconstruir creencias y reconstruir nuevas concepciones, para dar sentido a los comportamientos preventivos de cuidado y atención de la salud.

**ABSTRACT. INTRODUCTION:** Studies on knowledge of colorectal cancer (CRC) in healthy population and attitudes towards screening tests are scarce and recent. **OBJECTIVE:** In order to provide inputs for the communication strategy of its programs, the National Cancer Institute of Argentina commissioned a socio-cultural study, which was to be conducted by Center for Studies of the State and Society. The objective of this work was to focus on socio-cultural aspects related to CRC, so as to identify potential barriers and facilitators to prevention practices in healthy population. **METHODS:** Two data collection techniques were used: in-depth interview and focus group, applied to men and women aged between 45 and 65 years, without history of CRC. Fieldwork was conducted in four cities of Argentina. **RESULTS:** Except for the knowledge based on personal experience, there were no clearly defined beliefs about CRC. The term "colorectal" failed to arouse meaning associations and was not spontaneously associated to the intestine. Issues related to the anus were found to be a major barrier for prevention and early detection of CRC. **CONCLUSIONS:** Confidence in science and technology as well as beliefs about timely detection of the disease are critical aspects. They should be the basis to deconstruct beliefs and reconstruct new concepts, in order to give meaning to preventive health care behaviors.

**PALABRAS CLAVE:** Cáncer colorrectal - Prevención - Comunicación en salud

**KEY WORDS:** Colorectal cancer - Prevention - Health communication

<sup>1</sup> Instituto de Investigaciones Gino Germani, Universidad de Buenos Aires

<sup>2</sup> Centro de Estudios de Estado y Sociedad

**FUENTE DE FINANCIAMIENTO:** Instituto Nacional del Cáncer, Ministerio de Salud de la Nación

**FECHA DE RECEPCIÓN:** 4 de marzo de 2014

**FECHA DE ACEPTACIÓN:** 11 de junio de 2014

**CORRESPONDENCIA A:** Silvina Ramos  
Correo electrónico: silvinaramosarcoiris@gmail.com

### INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es un tumor prevenible con origen en una lesión precursora (el pólipo adenomatoso), que presenta un crecimiento lento y con una progresión hacia el cáncer que puede demorar varios años. Esta característica de su historia natural ofrece una ventana de oportunidad para la detección temprana y la prevención secundaria; si el cáncer se identifica a tiempo, es curable en un elevado porcentaje de casos.<sup>1,2</sup> En este escenario, el desafío para la salud pública se centra en incrementar las prácticas preventivas y mejorar el acceso al tratamiento del CCR.

En Argentina, más del 60% de los casos de CCR son diagnosticados en estadios avanzados de la enfermedad,

y sólo un 37% de las detecciones ocurren de manera temprana.<sup>1,3</sup> Situaciones similares se registran en otros países del mundo, donde el cribado del CCR presenta tasas bajas o muy inferiores a las adecuadas o necesarias.<sup>2,4-6</sup>

Son pocos y recientes los estudios que investigan las nociones sobre el CCR en la población sana y sus actitudes respecto a las pruebas de detección temprana.<sup>7-14</sup> Existe un acuerdo extendido acerca de que la comprensión de las creencias sobre la enfermedad y la atención de la salud, por un lado, y las percepciones acerca de la accesibilidad de la población a los respectivos servicios, por el otro, son cimientos necesarios para el diseño de una estrategia comunicacional en salud.<sup>15-17</sup>

Los conocimientos y saberes elaborados por la gente común (ni expertos, ni especialistas) sobre las enfermedades se denominan teorías o modelos implícitos, explicativos o de sentido común, según el autor o la perspectiva teórica.<sup>18,19</sup> Estos modelos legos revelan el conjunto de creencias, conocimientos y atribuciones que las personas construyen sobre la naturaleza, la gravedad, la etiología, los síntomas, el tratamiento, el curso, el pronóstico y/o las consecuencias de una enfermedad. En conjunto, estas representaciones tienen incidencia directa en las prácticas preventivas y de enfrentamiento de la afección.<sup>20,21</sup>

El objetivo del presente trabajo fue analizar los significados culturales relativos al CCR para identificar potenciales obstáculos a las prácticas de prevención en la población sana. Específicamente, se focalizaron los aspectos vinculados a las prácticas preventivas, el conocimiento del CCR y sus pruebas de detección temprana.

## MÉTODOS

Con un diseño exploratorio-descriptivo, se utilizó una estrategia metodológica cualitativa para producir, procesar y analizar la información. Se emplearon dos técnicas de relevamiento: la entrevista en profundidad y el grupo focal. Se aplicó un consentimiento informado, y cada participante recibió información y respuestas a sus dudas sobre la investigación. Una vez concluida la actividad, se ofreció material informativo sobre la prevención del CCR.

El trabajo de campo fue desarrollado entre septiembre y noviembre de 2012 en cuatro ciudades de Argentina: Bariloche (Río Negro), Esteban Echeverría (Provincia de Buenos Aires), Posadas (Misiones) y San Miguel de Tucumán (Tucumán). En cada localidad se realizaron dos grupos focales (uno a varones y uno a mujeres) y seis entrevistas (tres a varones y tres a mujeres). El trabajo de campo se llevó a cabo en barrios populares, con diferentes niveles de pobreza y marginalidad.

Las entrevistas tuvieron una duración promedio de una hora; los grupos focales, de una hora y 45 minutos. Se seleccionó a varones y mujeres de entre 45 y 65 años sin antecedentes propios de CCR ni antecedentes de primer grado de la enfermedad, que nunca se realizaron una colonoscopia y que no habían estado en tratamiento o seguimiento con un especialista del aparato digestivo

por ningún motivo.

De acuerdo con el diseño y los instrumentos de recolección de información utilizados, los resultados presentados son indicativos del universo cultural de las poblaciones a las que pertenecen las personas involucradas en el estudio. No se trata de una generalización estadística, asentada en una muestra aleatoria desde la cual se extrapolan las respuestas, criterio inadecuado para un abordaje cualitativo. En la investigación social cualitativa inscripta en el paradigma interpretativo de las ciencias sociales, cuyo interés es la comprensión del sentido de la acción social desde las perspectivas de los sujetos<sup>22,23</sup>, la selección estratégica de las personas y grupos<sup>24</sup>, la precisión de la descripción, la exhaustividad del análisis y la categorización<sup>25</sup>, permiten identificar los patrones comunes y la diversidad intracultural. Estos procedimientos habilitan una generalización limitada y circunstanciada, debido a la escala en que se sitúa el objeto de estudio y el interés por privilegiar la profundidad del análisis sobre la extensión<sup>26</sup>; una generalización de tipo analítica que posibilita la expansión a otros casos de conceptos o teorías emergentes. Las referencias interpretativas que en el texto se realizan respecto a las mujeres y los varones están ancladas en la población participante y echan luz sobre el universo simbólico de las poblaciones a las que pertenecen. Los resultados podrán ser el incentivo para la realización de estudios en otros contextos, que ayuden a identificar los factores idiosincráticos a cada escenario social, si es que existen.

## RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 60 mujeres y 54 varones. El promedio de edad de las mujeres fue de 51,5 años y el de los varones, de 53,3. En relación con el nivel educativo, la mayoría había finalizado el ciclo primario (64,4% en mujeres y 56,9% en varones). El ciclo secundario había sido concluido por menos de una cuarta parte de las mujeres (23,7%) y menos de una quinta parte de los varones (17,8%). En lo que respecta al empleo, la mayoría realizaba algún tipo de actividad. Entre las mujeres, salvo cuatro excepciones (5%), la muestra estaba dividida entre empleadas (47,5%) y amas de casa (47,5%). Entre los varones, casi la mitad estaba empleado (48,6%), alrededor de una cuarta parte era cuentapropista (24,8%) y otros eran jubilados o desocupados (14,3 y 12,3%, respectivamente). Salvo casos singulares, las mujeres y los varones atendían su salud a través del sistema público; algunos contaban con obras sociales de empleados públicos o coberturas sindicales.

El estudio mostró que para los participantes, prevenir es un término positivo, vinculado a la vida y a la salud. Son recurrentes las asociaciones con las acciones de evitar, anticipar o frenar. En la noción de prevención se articulan cuatro conjuntos de saberes y prácticas: ir al médico, hacerse estudios o controles, cuidarse y, por último, recibir o tener acceso a la información.

Particularmente las mujeres entrevistadas –para la pre-

sentación de los resultados se omite reiterar en cada oración *las mujeres entrevistadas o los varones entrevistados*— otorgaron a las acciones preventivas una exigencia normativa, expresada como un acatamiento a la indicación profesional. Frases como “hay que” o “las mujeres tenemos que” denotan el carácter normativo que se asigna al cuidado de la salud y a las acciones preventivas, tal como se ha identificado en otras investigaciones.<sup>27,28</sup> Entre los varones, la norma preventiva no tiene igual peso ni intensidad y aparece conjugada de modo condicional, distante de las prácticas. Según pudo observarse, la mayoría de los hombres no tenían incorporada la realización de exámenes de tipo preventivo y acudían al médico cuando el dolor no les permitía continuar con su rutina.

El cuidado es concebido en relación con el estilo de vida personal, vinculado a hábitos definidos como saludables (ejercicio físico, alimentación sana, etc.). Los aspectos ligados a lo psicológico, al espíritu, al ánimo y a la autoestima también aparecen incluidos dentro del dominio de las acciones preventivas. Se asume que tienen la capacidad de modificar los cuerpos o incidir en sus procesos y funciones. Por ello, “no hacerse mala sangre” o “ir al psicólogo” constituyen otras formas de prevención.

Por último, el acceso a la información también integra el dominio de la prevención, pues el conocimiento proporciona el contenido a las acciones preventivas, orienta la conducta y ofrece indicaciones o respuestas.

La multiplicidad de sentidos asociados a la prevención se vincula de modo diverso con los servicios de salud, que son utilizados principalmente para fines curativos. La acción preventiva puede llegar a resultar extraña; algunas mujeres consideran que esas consultas o estudios equivalen a “ir por ir” o “concurrir por cualquier cosa”. Según las entrevistadas, ir al médico cuando no pasa nada es entendido como malgastar el tiempo y los recursos de los profesionales y las instituciones, perjudicando a otras personas que realmente necesitan la asistencia. No obstante, las mujeres consideran que —aun teniendo intenciones de cuidar la salud— las dificultades de acceso a los servicios (turnos escasos, filas en la madrugada para conseguirlos o consultas que demoran meses) atentan contra cualquier acción temprana o precoz.

De acuerdo con lo observado en el estudio, el conocimiento del CCR forma parte del modo más amplio de concebir el cáncer, que se describe en términos unitarios, como una sola enfermedad y la misma entidad patológica, que puede aparecer en distintas zonas del cuerpo. Los discursos no trazan diferencias cualitativas entre tipos de cáncer, sino sólo las diferencias propias de su dispar localización. Así, el daño, las consecuencias o los síntomas guardan relación con la ubicación y los órganos o funciones afectados.<sup>29</sup>

El desconocimiento sobre el CCR fue la principal característica observada en los participantes de la investigación. El término “colorrectal” no despertó asociaciones de sentido, ni fue relacionado espontáneamente con el intestino. Las

palabras “colon”, “recto” “pólipos” o “colonoscopia” tampoco parecieron estar difundidas en el lenguaje cotidiano, ni aparecieron como categorías de uso común. Para muchos, estos términos no remitieron a ningún referente cognitivo claro ni evocaron imágenes precisas. La palabra “intestino” fue la de mayor uso y comprensión, y se vinculó con términos locales utilizados para denominar esta zona del cuerpo, como “tripas”, “triperío” u otra variación.

Debido a la escasa o nula información específica, el CCR fue percibido como una enfermedad poco importante o infrecuente; en muchos casos, no se lo consideró un cáncer particularmente riesgoso, sino todo lo contrario (“no debe ser importante; de lo contrario, ya me habría enterado”). La falta de conocimiento también generó confusiones, sobre todo entre el CCR y el cáncer de próstata. Del mismo modo, fueron recurrentes los interrogantes y las dudas que suscitaban los vínculos entre el CCR y las hemorroides. Especialmente entre los varones y en relación con la próstata, estas cuestiones expusieron preocupaciones, equívocos o temores que ameritan ser abordados por los mensajes y las estrategias de prevención.

Tal como advirtió una participante del grupo focal en Tucumán antes de dar su respuesta (“esto es lo que me imagino, no había pensado nunca en eso”), muchas opiniones o apreciaciones formuladas tanto por los varones como por las mujeres eran inferencias, deducciones, fantasías o intuiciones elaboradas en el contexto mismo de la entrevista o grupo focal. Frecuentemente, los vacíos de información sobre el CCR fueron llenados con lo que cada uno conocía, pensaba o creía sobre el cáncer en general.

En este marco, la “bolsita”, la alimentación y las funciones excretoras fueron los tres conjuntos de asociaciones más frecuentes al momento de hablar del CCR. Frases como “¿es cuando te ponen la bolsita?” o “pensé que era más de los hombres” revelaron algunas de las creencias reiteradas en las cuatro localidades.

Buena parte de las informantes coincidieron en que el CCR era “más de varones”. Se tendió a descartar a las mujeres como grupo con riesgos asociados a esta enfermedad y merecedor de una especial atención. La edad y la incidencia de la herencia no generaron siempre respuestas positivas, aunque el envejecimiento y el hecho de contar con algún antecedente familiar aparecieron como factores a tener en cuenta.

Entre los motivos que despiertan el CCR —además de los golpes, las infecciones y las emociones fuertes, también presentes en otros tipos de cáncer—, se otorgó un peso mayor a los vinculados con los hábitos alimentarios y las funciones digestivas (“comer mal”, “los picantes”, “consumo de carne, grasa, alcohol, tabaco”).

En relación con los síntomas, los participantes se concentraron en fenómenos vinculados a la excreción. Las mujeres sostuvieron que el CCR producía problemas “de la salida”, “estreñimiento”, “obstrucciones”, “descompostura” y “sangre en la caca”. Los varones mencionaron “retorcijones” “dolores en el ano”, “diarrea”, “sangre con caca” y

“descenso de peso”. Hubo desconocimiento respecto a los pólipos, salvo para aquellos con experiencias personales.

En todas las ciudades incluidas en el estudio prevaleció la idea de que este cáncer se puede curar si es “agarrado a tiempo”. Cabe subrayar que “agarrarlo a tiempo” no establece un momento unívoco: a veces significa consultar ante los primeros dolores; en otras ocasiones, alude a detectar un problema antes de tener dolores o síntomas visibles; también puede hacer referencia a la detección del cáncer en los primeros momentos de su desarrollo. Sin información o datos precisos que las avalaran, algunas opiniones optimistas se fundamentaron en los avances de la ciencia y en el nivel actual del desarrollo tecnológico. Sin embargo, ni varones ni mujeres demostraron conocer alguna prueba diagnóstica en particular, y tampoco sabían si existían.

En lo que respecta a las actitudes hacia las pruebas de detección temprana del CCR, la mayoría de los participantes dijo que no conocía la colonoscopia, nunca la había escuchado nombrar y no sabía para qué servía. Tras la explicación correspondiente, las mujeres la calificaron como una técnica “invasiva”, “muy dolorosa” y que les daba vergüenza. De un modo similar, el miedo, el dolor y la vergüenza aparecieron en los varones como barreras para la realización de la colonoscopia.

Uno de los varones explicó que, debido a la educación recibida, “nos sentimos invadidos porque te meten el dedo atrás”. Las risas al conversar sobre el ano reflejaron la trama de prejuicios e inhibiciones que atraviesa esta enfermedad. Algunos manifestaron su negativa a realizar el estudio. Para otros, el carácter invasivo de la prueba se acrecentaba con la incomodidad generada por la atención de una médica mujer.

En todas las ciudades y en ambos sexos, las cuestiones relativas al ano emergieron como las principales barreras (emocionales, morales o simbólicas) para el desarrollo de prácticas de prevención, detección temprana o, incluso, para la realización de consultas o conversaciones sobre este cáncer en particular. No obstante, la frase “habrá que hacerlo” puso en evidencia la tensión entre el imperativo de cuidar la salud y las imágenes desagradables del estudio, y mostró una actitud típica hacia la prueba: aceptar su realización en caso de ser indicada por un profesional de la salud, priorizando los beneficios y subestimando las implicancias negativas. En estos casos, el estudio apareció como una oportunidad, que confirma que una persona está bien o permite detectar algo con la debida antelación.

El test de sangre oculta en heces resultó completamente desconocido. Tampoco fue identificado o recordado a partir de las explicaciones ofrecidas por el equipo de investigación.

## DISCUSIÓN

A excepción del conocimiento basado en la experiencia personal, no se registran nociones o creencias claramente definidas sobre el CCR. Cabe afirmar que es un saber con posibilidades de ser enriquecido, mejorado y corregido.

El término “colorrectal” no despierta asociaciones de senti-

do, ni se lo relaciona espontáneamente con el intestino. Los saberes expertos vinculados al CCR están inmersos en un campo semántico o dependen de una red de significantes que –en su conjunto y casi por completo– resultan ajenos a las nociones y experiencias cotidianas de las mujeres y los varones. Por otro lado, las cuestiones relativas al ano constituyen un importante obstáculo emocional, moral, simbólico y cultural para promover la prevención y detección temprana.

A partir de la confianza en la ciencia y la tecnología, y del convencimiento de que el momento en el que se “agarró” la enfermedad es determinante para su desenlace (entre otras ideas compartidas culturalmente), se puede deconstruir creencias y reconstruir nuevas concepciones, para dar sentido a los comportamientos preventivos de cuidado y atención de la salud.

Además de poner en juego las experiencias personales y cuestiones subjetivas, las acciones de prevención y detección requieren la intervención del sistema de salud como productor de oportunidades y de respuestas institucionales y clínicas eficaces. Para ello, es esencial identificar las barreras de acceso a los servicios de atención médica para comprender los patrones de utilización y los vínculos subjetivos que establece la población con esos servicios. Esta tarea permite contextualizar las oportunidades y las limitaciones que el sistema de salud plantea a las prácticas preventivas. En Argentina, la población tiene un elevado grado de cobertura (el 63,9% de la población tiene cobertura de salud, es decir, cuenta con una obra social, una prepaga por derivación de aportes o por contratación voluntaria, o se encuentra percibiendo un programa o plan estatal de salud, INDEC, 2010)<sup>30</sup> y acceso universal a los servicios públicos de salud. No obstante ello, el sistema se caracteriza por su segmentación y la heterogeneidad en la eficiencia y la calidad de servicios.<sup>31</sup> La escasa coordinación entre los niveles de atención y la dificultad de articular las acciones de detección, diagnóstico y tratamiento imponen obstáculos para promover las prácticas preventivas en salud.

La comprensión de las nociones legas de la población es una cuestión de suma relevancia para informar una estrategia comunicacional en materia de prevención secundaria del CCR. Las significaciones culturales y sociales del CCR, las actitudes hacia los estudios de detección y las medidas de prevención secundaria, son un insumo clave para la elaboración de estrategias comunicacionales en este campo. Sobre esa base, se puede promover un conocimiento más apropiado, actitudes más proactivas y conductas de cuidado y atención de la salud orientadas a la prevención eficaz de la enfermedad.

## RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Si bien el test de sangre oculta en heces era completamente desconocido, la prueba resulta fácil y rápidamente comprensible e integrable a las experiencias y marcos de sentido por su vinculación con los estudios por parásitos.

Por lo tanto, el uso a futuro de este test diagnóstico cuenta con un punto de anclaje para los mensajes de promoción, que debería ser plenamente aprovechado.

### RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

El conjunto de creencias legas descriptas en este estudio puede contribuir a mejorar la comunicación entre la población y los servicios de salud en relación con la prevención del CCR. La ausencia de nociones en torno al término "colorrectal", el desconocimiento de las pruebas de detección temprana y las barreras emocionales y simbólicas identificadas en cuestiones relativas al ano revelan complejos desafíos para la comunicación social, la consulta clínica y la promoción de prácticas de prevención de este cáncer en particular. Para orientar la comunicación y la interacción con la población, es fundamental que los equipos de salud conozcan las creencias de determinados sectores sociales sobre las causas de una enfermedad, su historia natural, sus consecuencias y las técnicas diagnósticas que la medicina puede ofrecer.

### RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

El bajo nivel de conocimiento del CCR entre la población general debe ser el punto de partida de una estrategia comunicacional dirigida a mejorar la prevención y la detec-

ción temprana. Los hallazgos del estudio aportan puntos de anclaje útiles para diseñar una estrategia sensible a los rasgos culturales de la población.

### AGRADECIMIENTOS

A la dirección y personal del Instituto Nacional del Cáncer, especialmente a María Viniestra (Coordinadora del Programa Nacional de Cáncer de Mama), Silvina Arrossi (Coordinadora del Área de Prevención de Cáncer Cervicoterino) y Ubaldo Gualdrini (Coordinador del Programa de Prevención y Detección Temprana del Cáncer Colorrectal), por la revisión del protocolo y los instrumentos de relevamiento de información. A Luciana Iummato y Leticia Rivas, por su colaboración en diversas tareas del proyecto.

A Ana Aguilera, co-coordinadora del proyecto junto a Silvina Ramos, por su labor en la organización del trabajo de campo y en la edición de los informes sobre búsqueda bibliográfica y resultados. A Paula Lehner y Lorena Peña, por sus aportes a los avances del trabajo.

A los referentes y colaboradores de cada una de las ciudades en las cuales se llevó adelante la investigación, por su valiosa contribución para acceder a los territorios y facilitar el contacto con las personas entrevistadas. A cada una de las personas que aceptó formar parte del presente estudio, por disponer su tiempo a participar del proyecto y por la generosidad de compartir sus vivencias.

**DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES:** No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

**Cómo citar este artículo:** Capriati A, Ramos S, Tamburrino C. Sentidos en las narrativas sobre cáncer colorrectal en población sana: aportes para una estrategia de prevención en Argentina. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):31-36.

### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Gualdrini U, Iummato L. Cáncer colorrectal en la Argentina. Organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2012.
- Santos Jr J. Anal Canal and Colorectal Cancer: Current Features: IV - Colon Cancer - Clinical, Epidemiological, and Preventive Aspects. *Revista Brasileira De Coloproctologia*. 2008;28(3):378-385.
- Casal E, Velázquez E, Mejía R, Cuneo A, Pérez-Stable E. Rastreo del cáncer colorrectal: conocimiento y actitud de la población. *Medicina*. 2009;69(1):135-142.
- Getrich C, Andrew L, Helitzer D, Hoffman R, Warner T, Sánchez V, et al. Expressions of Machismo in Colorectal Cancer Screening Among New Mexico Hispanic Subpopulations. *Qualitative Health Research*. 2012;22(4):546-559.
- Fernández M, Wippold R, Torres-Vigil I, Byrd T, Freeberg D, Bains Y, et al. Colorectal Cancer Screening Among Latinos from U.S. Cities along the Texas-Mexico Border. *Cancer Causes & Control*. 2008;19(2):195-206.
- Cameron K, Francis L, Wolf M, Baker D, Makoul G. Investigating Hispanic/Latino Perceptions about Colorectal Cancer Screening: A Community-Based Approach to Effective Message Design. *Patient Education and Counseling*. 2007;68(2):145-152.
- Gimeno-García A, Quintero E, Nicolás-Pérez D, Jiménez-Sosa A. Public Awareness of Colorectal Cancer and Screening in a Spanish Population. *Public Health*. 2008;125:609-615.

- Lasser K, Murillo J, Lisboa S, Casimir A, Valley-Shah L, Emmons K, et al. Colorectal Cancer Screening Among Ethnically Diverse, Low-Income Patients. A Randomized Controlled Trial. *American Medical Association*. 2011;171(10):906-912.
- Koo J, Arasaratnam M, Liu K, Redmond D, Connor S, Sung J, et al. Knowledge, Perception and Practices of Colorectal Cancer Screening in an Ethnically Diverse Population. *Cancer Epidemiology*. 2010;34(5):604-610.
- Di Costanzo F. What Does the Italian Population Think about Colorectal Screening? *Internal and Emergency Medicine*. 2009;4(3):199-200.
- Green A, Peters-Lewis A, Percac-Lima S, Betancourt J, Richter J, Janairo M, et al. Barriers to Screening Colonoscopy for Low-Income Latino and White Patients in an Urban Community Health Center. *Journal of General Internal Medicine*. 2008;23(6):834-840.
- Lasser K, Ayanian J, Fletcher R, Good M. Barriers to Colorectal Cancer Screening in Community Health Centers: A Qualitative Study. *BMC Family Practice*. 2008;9(1):15.
- Sessa A, Abbate R, Giuseppe G, Marinelli P, Angelillo I. Knowledge, Attitudes, and Preventive Practices about Colorectal Cancer among Adults in an Area of Southern Italy. *BMC Cancer*. 2008;8(1):171-181.
- Mandelson M, Curry S, Anderson L, Nadel M, Lee N, Rutter C, et al. Colorectal Cancer Screening Participation by Older Women. *American Journal of Preventive Medicine*. 2002;19(3):149-154.
- Petracci M, Waisbord S. Comunicación y salud en Argentina. Buenos Aires:

La Crujía Ediciones; 2011.

<sup>16</sup> Strecher V, Rosenstock I. The Health Belief Model. En: Glanz K, Lewis FM, Rimer BK (ed.). *Health Behavior and Health Education: Theory, Research, and Practice*. San Francisco: Jossey-Bass; 1997.

<sup>17</sup> National Cancer Institute (U.S.). *Making Health Communication Programs Work*. Washington DC: The Institute; 2004.

<sup>18</sup> Kleinman A. *Patients and Healers in the Context of Culture: An Exploration of the Borderland between Anthropology, Medicine, and Psychiatry*. Berkeley: California Press; 1980.

<sup>19</sup> Leventhal H, Meyer D, Nerenz D. The Common-Sense Representation of Illness Danger. En: *Contributions to Medical Psychology*, Vol. 2. Nueva York: Pergamon Press; 1980.

<sup>20</sup> Godoy-Izquierdo D, López-Chicheri I, López-Torrecillas F, Vélez M, Godoy J. Contents of Lay Illness Models Dimensions for Physical and Mental Diseases and Implications for Health Professionals. *Patient Education and Counseling*. 2007;67(1-2):196-213.

<sup>21</sup> Quiceno J, Vinaccia S. Illness Perception: An Approximation from the Illness Perception Questionnaire. *Psicología desde el Caribe*. 2010;25:56-83.

<sup>22</sup> Vasilachis de Gialdino I. (coord.) *Estrategias de investigación cualitativa*. Buenos Aires, Gedisa; 2007.

<sup>23</sup> Minayo M.C. *La artesanía de la investigación cualitativa*. Buenos Aires: Lugar Editorial; 2009.

<sup>24</sup> Strauss A. y Corbin, J. *Bases de la investigación cualitativa. Técnicas y procedi-*

*mientos para desarrollar la teoría fundamentada*. Bogotá: CONTUS/Universidad de Antioquia; 2006

<sup>25</sup> Becker H. The epistemology of the qualitative research. En: Jessor, R.J., Colby, A. and Schweder, R. (Eds) *Essays on Ethnography and Human Development*. Chicago: University of Chicago Press; 1996.

<sup>26</sup> Giménez G. El problema de la generalización en los estudios de caso. En *Cultura y representaciones sociales*. 2012;7(13): 40-62.

<sup>27</sup> Zamberlin N, Thouryaret L, Arrossi S. Lo que piensan las mujeres: conocimientos y percepciones sobre cáncer de cuello de útero y realización del PAP, Buenos Aires: UNICEF, Organización Panamericana de la Salud, Ministerio de Salud de la Nación; 2012.

<sup>28</sup> Petracci M, Romero M, Ramos S. Calidad de la atención: perspectivas de las mujeres usuarias de los servicios de prevención de cáncer cérvico-uterino. Informe final. Buenos Aires: CEDES; 2002.

<sup>29</sup> Ramos S, Tamburrino M, Aguilera A, Capriati A, Lehner P, Peña L. Imágenes sociales del cáncer. Estudio nacional para orientar la comunicación social. En: *Manuales y guías*, Instituto Nacional del Cáncer. Ministerio de Salud de la Nación; 2013.

<sup>30</sup> Instituto Nacional de Estadística y Censos. *Censo Nacional de Población, Hogares y Viviendas 2010*.

<sup>31</sup> Aportes para el desarrollo humano en Argentina. El sistema de salud argentino y su trayectoria de largo plazo: logros alcanzados y desafíos futuros. Programa Naciones Unidas para el Desarrollo - PNUD Argentina; 2011.

## REVISIONES

# EFECTIVIDAD Y TOXICIDAD DE RADIOTERAPIA TRIDIMENSIONAL VERSUS BIDIMENSIONAL TRAS CIRUGÍA DE CÁNCER DE MAMA TEMPRANO

## Effectiveness and Toxicity of Three- Versus Two-Dimensional Radiation Therapy after Early Breast Cancer Surgery

Roberto Lede,<sup>2</sup> Pablo Copertari,<sup>1</sup> Norberto Barabini,<sup>1</sup> Virgilio Petrunaro<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

<sup>2</sup> Maestría de Investigación Clínica Farmacológica de la Universidad Abierta Interamericana, Buenos Aires.

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama es la principal causa de muerte por cáncer en mujeres. En Argentina la incidencia es de 74/100.000 por año. En el mundo hay 1,2 millones de nuevos casos y 500.000 muertes anuales. La relación mortalidad/incidencia está directamente asociada al estado de desarrollo: es de 0,25-0,30 en los países desarrollados y de aproximadamente 0,50 en los países más pobres.<sup>1,2</sup>

El tratamiento estándar con cirugía conservadora o tumorectomía seguida de radioterapia (RT) adyuvante ha demostrado que disminuye el riesgo de recidiva y mejora la supervivencia libre de enfermedad y global.<sup>3</sup> Las ventajas de esta modalidad de tratamiento en términos de sobrevida pueden verse limitadas por la toxicidad de la radiación sobre los tejidos sanos y los órganos adyacentes al tumor. Los campos suministrados por los sistemas de colimación estándar bidimensional (2D), basados en la estimación de la zona de tratamiento a partir de la radiología convencional, producen una irradiación innecesaria en un volumen importante de tejido sano.<sup>4</sup> El desarrollo de sistemas de planificación y cálculo del tratamiento con imágenes tridimensionales y las nuevas técnicas de generación de radiación permitieron lograr la radioterapia tridimensional conformada (3D-RTC), que ajusta y entrega con alta precisión la dosis prescrita, preservando mejor los tejidos sanos adyacentes, escalando la dosis en el volumen blanco para aumentar el control tumoral y disminuyendo la toxicidad tardía.<sup>5-6-7</sup>

### OBJETIVOS

El estudio apuntó a evaluar la evidencia disponible sobre la efectividad y la toxicidad cardíaca y pulmonar de la 3D-CRT en el volumen mamario (derecho o izquierdo), comparando con la radioterapia convencional bidimensional (2D-RT) en pacientes con cáncer de mama temprano previamente tratados con cirugía conservadora. De manera particular, se propuso evaluar la recidiva loco-regional, la mortalidad específica, la mortalidad global, la toxicidad tardía y la mortalidad tardía por enfermedad pulmonar o cardíaca.

### BÚSQUEDA Y ANÁLISIS DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA

La búsqueda se realizó (última revisión 30/04/2013) en buscadores genéricos, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y en las siguientes bases de datos bibliográficas: (Cochrane, Medline, Trip Database, Lilacs, Dare, NHS-Nice, Sign, Guiasalud, Aetna, Cigna). Para la estrategia de búsqueda se utilizaron las siguientes palabras clave: ("Radiotherapy, Conformal" [Mesh]) AND "Breast Neoplasms" [Mesh] AND Humans [Mesh] AND Early Breast Cancer AND radiotherapy AND radiation therapy.

Los artículos fueron evaluados metodológicamente mediante los instrumentos de valoración crítica propuestos por el *Centre for Evidence Based Medicine* (CEBM).<sup>8</sup> La fuerza de la recomendación asistencial se evaluó de acuerdo con el sistema GRADE.<sup>9</sup>

### CRITERIOS DE ELEGIBILIDAD DE LOS ESTUDIOS

- Efectividad

Se incluyeron revisiones sistemáticas, ensayos clínicos controlados aleatorizados y evaluaciones de tecnologías sanitarias y económicas con textos en inglés, español, portugués, francés ó italiano, acceso a texto completo, fecha de publicación entre enero de 2004 y abril de 2013 y puntos finales siguientes: recaída loco-regional, mortalidad por cáncer de mama (específica) y mortalidad global.

- Toxicidad

Se incluyeron estudios analíticos de cohorte y caso-control de buena calidad con las mismas condiciones anteriores y los puntos finales siguientes: mortalidad y morbilidad cardíaca y pulmonar por toxicidad luego de cirugía conservadora de cáncer de mama.

### RESULTADOS

El Metanálisis (MA) considerado<sup>10</sup> incluyó 17 estudios iniciados antes de 2000 (sin especificaciones respecto a la modalidad de RT utilizada). (Figura 1)

## EFICACIA DE LA RT

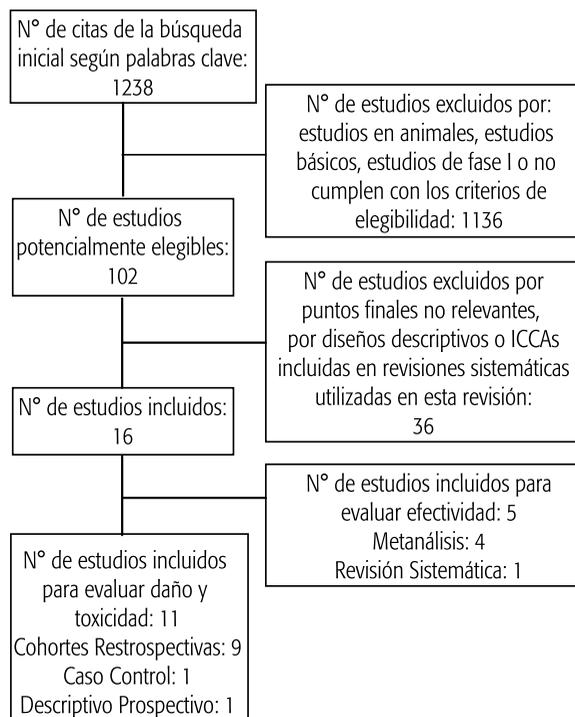
- Recurrencia loco-regional (RLR) a los 10 años: La RT redujo el riesgo absoluto de la primera recurrencia del 35 al 19,3%, es decir, una Reducción Absoluta de Riesgo (RAR) 15,7% (IC95%: 13,3-17,7).
- Mortalidad por cáncer de mama a los 15 años: La RT redujo el riesgo absoluto del 25,2% al 21,4%, es decir, una RAR 3,8% (IC95%: 1,6-6,0).
- Mortalidad por otras causas a los 15 años: Las diferencias absolutas halladas no fueron significativas: 3% (IC95%: 0,6-4,2). (Figura 2)

De acuerdo con los resultados de este MA, la RT adyuvante después de la cirugía conservadora disminuyó a la mitad la tasa anual de RLR y redujo seis veces la tasa anual de muerte por cáncer de mama. Proporcionalmente, estos efectos variaron poco en los distintos subgrupos estudiados. La RT evitó una muerte por cáncer de mama por cada cuatro recidivas prevenidas.

## TOXICIDAD

La mayoría de los estudios incluidos sobre toxicidad fueron de cohortes retrospectivas.<sup>11-12-13-14-15-16-17-18-19</sup> Además, hubo un estudio caso-control<sup>20</sup> y otro descriptivo prospectivo.<sup>21</sup> Los tamaños muestrales fueron adecuados; algunos superaron las 550.000 pacientes. Los períodos de tiempo analizados se extendieron desde 1954 hasta 2009, lo que permitió observar cómo se fueron modificando los resultados de los puntos finales duros, según las diferentes técnicas de RT empleadas, pasando también por un período de transición con el uso concurrente de la RT convencional y la RT 3D.

Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de los estudios



Fuente: Elaboración propia

Los efectos colaterales precoces de la RT incluyeron fatiga, edema de la mama, eritema e irritación de la piel.<sup>22</sup> También hubo dolor local, resultado cosmético subóptimo por fibrosis o telangiectasias, edema de miembro superior y plexopatía braquial.<sup>23</sup>

## TOXICIDAD CARDÍACA

• Enfermedad isquémica del miocardio  
La toxicidad cardíaca depende del volumen de corazón irradiado y de la dosis recibida. Entre todos los efectos adversos cardíacos, el más temido es la enfermedad isquémica del miocardio por lesión de las arterias coronarias, como resultado de la irradiación de la región epicárdica. La más afectada es la coronaria descendente anterior izquierda.

La aparición de signos de isquemia miocárdica, en sus diferentes grados de severidad, se observaba en un 25% de las pacientes con cáncer de la mama izquierda que habían sido tratadas con RT convencional. La afección tumoral en dicha mama constituía el principal factor de riesgo cardiovascular independiente antes de 1980.<sup>22</sup>

Observando los defectos de perfusión y la motilidad parietal a dos años de la RT en pacientes irradiadas del lado izquierdo, se constató lo siguiente: si el volumen irradiado del ventrículo izquierdo era inferior al 5%, los defectos aparecían en el 10-20% de las pacientes; si el volumen era mayor al 5%, alcanzaba al 50-60% de las pacientes.<sup>19</sup> Con respecto a las dosis recibidas, Darby<sup>18</sup> demostró un incremento del riesgo de eventos coronarios mayor al 7,4% (2,9 %-14,5%) por cada Gy recibido. El riesgo incremental de eventos coronarios mayores calculado con respecto a radiación cero resultó menor al 10% hasta 2 Gy; 30% de 2 a 4 Gy, 40% de 5 a 9 Gy y 116% con 10 Gy o más.

Según lo analizado, la posibilidad de contraer una enfermedad isquémica dependía también de los factores de riesgo presentes al inicio del tratamiento con RT y su control posterior, y las mujeres con factores de riesgo tenían un 50% más de probabilidades de desarrollar una enfermedad coronaria.

Comparado con las técnicas 2D, el volumen de miocardio expuesto en los campos de irradiación 3D era mucho menor.<sup>22</sup> Patt no observó un incremento en la morbilidad cardíaca hasta los 15 años luego de la aplicación de técnicas modernas de RT adyuvante.<sup>13</sup> En un seguimiento extendido por 9,5 años, no encontró diferencias entre mama izquierda y derecha en términos de hospitalización por enfermedad isquémica, valvular, trastornos de conducción o Insuficiencia Cardíaca Congestiva (ICC). Otras manifestaciones de toxicidad cardíaca poco frecuentes fueron fibrosis endomiocárdica, insuficiencia cardíaca congestiva, insuficiencia valvular y trastornos de la conducción.<sup>25</sup>

- Mortalidad

Un MA publicado en 1987 comparó la mastectomía con y sin RT, y mostró un aumento de mortalidad en el grupo irradiado a partir de los 10 años del tratamiento.<sup>26</sup> Revisiones posteriores a estos estudios y nuevas series con reporte de toxicidad establecieron que el efecto aparecía en las series

más antiguas y en pacientes con cáncer de mama izquierda en las que el miocardio había recibido altas dosis de radiación, ocasionando un exceso de mortalidad cardiovascular.<sup>27</sup> Los ensayos más recientes, con técnicas que reducen la irradiación del corazón, mostraron la desaparición de ese riesgo e hicieron más evidente el beneficio de la RT en la sobrevida global.<sup>11-12,23</sup>

En los estudios comparados sobre pacientes tratadas por cáncer de mama izquierda o derecha, irradiadas entre 1970 y 1985, el aumento del riesgo de la mortalidad cardiovascular osciló entre el 25% y el 50% a 10 años, y prácticamente se duplicó a 20 años. La comparación de los resultados de mortalidad cardiovascular según lateralidad del tumor en el período 1983-1992 (que podría considerarse de transición entre la RT 2D y 3D) reveló que el incremento de la mortalidad seguía siendo mayor en las irradiadas en la mama izquierda, aunque se atenuaba con respecto al período analizado anteriormente. Giordano observó que luego de 1979, por cada año de sobrevida, el riesgo de morir por enfermedad isquémica para las mujeres irradiadas en su mama izquierda disminuía un 6% si se comparaba con las tratadas en su mama derecha.<sup>11</sup> Después de 1988, el riesgo a 12 años de muerte se igualaba entre izquierda y derecha. Darby también notó una reducción progresiva del riesgo de mortalidad cardiovascular y verificó que se iba igualando acorde a la lateralidad del tumor a partir de 1983.<sup>12</sup> Las consecuencias resultaron diferentes para las irradiadas luego de 1993. Con un seguimiento de entre 10 y 19 años para mujeres irradiadas desde esa fecha en adelante, Henson no encontró una diferencia de mortalidad cardiovascular al comparar los tratamientos de mama izquierda y derecha.<sup>19</sup> (Figura 3)

El exceso de mortalidad con respecto a la población general observado en los estudios tempranos de RT post-mastectomía estuvo vinculado en gran medida a la toxicidad derivada de técnicas que hoy se desaconsejan.<sup>28,29</sup>

## TOXICIDAD PULMONAR

La incidencia de neumonitis actínica<sup>30</sup> fue baja: osciló entre el 1% y el 5%.<sup>31</sup> El riesgo aumentó en función del incremento del volumen pulmonar irradiado, el tratamiento de la región supraclavicular, axilar o de la cadena mamaria interna y el uso de quimioterapia concurrente comparada con la secuencial (8,8% frente a 1,3%, en una serie).<sup>32</sup>

## CÁNCERES INDUCIDOS POR LA RT LOCO-REGIONAL

Según los estudios analizados, los cánceres potencialmente inducidos por la RT loco-regional pueden ser el cáncer de mama contralateral y otros no primarios de mama, como sarcomas, pulmón, esófago y leucemias.<sup>33</sup> Se observó que todos ellos eran raros y que el exceso de riesgo con respecto a la población general era cercano al 1%.<sup>34-35</sup>

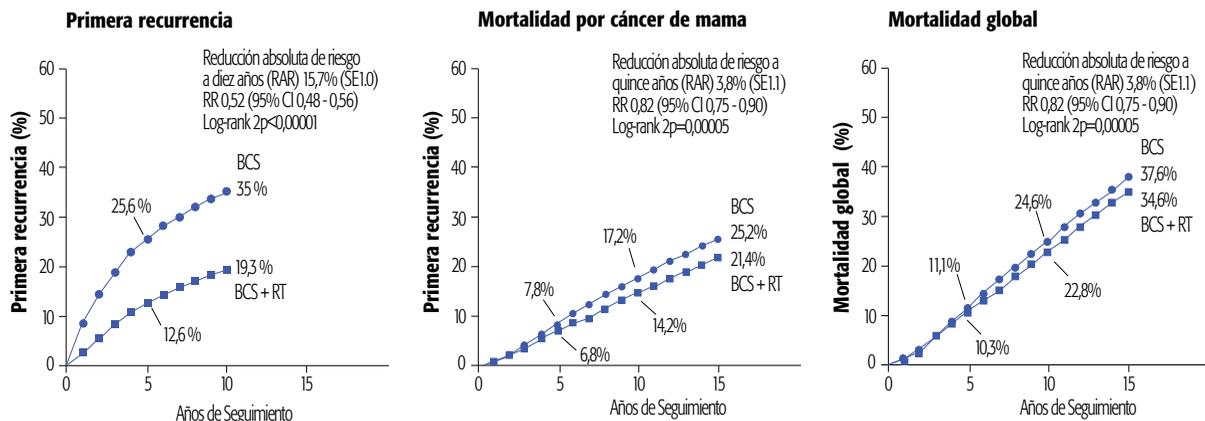
### • Cáncer de pulmón

En tres estudios realizados en mujeres tratadas con RT por cáncer de mama, que habían sobrevivido 10 o más años, la incidencia era baja: 9 casos cada 10.000.<sup>36-38</sup> Henson mostró que la mortalidad por cáncer de pulmón acorde a la lateralidad (ipsi o contralateral) iba descendiendo hasta no diferir de los casos que habían sido tratados hacia menos de 19 años; así, sugería que la transición de la técnica de RT podía ser un factor de peso en el debilitamiento de esa relación.<sup>19</sup> (Figura 4)

La menor dosis recibida por los órganos en riesgo puede atribuirse a los nuevos métodos de RT y a que desde 1983 se fue reduciendo la irradiación de la cadena mamaria interna. En 1980 se realizaba aproximadamente en el 62% de los casos; a partir de 1990, sólo en el 1%.<sup>26</sup>

Por su parte, en pacientes del estudio NSABP B-06,<sup>38-39</sup> no se detectaron diferencias significativas en la incidencia de cáncer de pulmón a largo plazo luego de cirugía conservadora entre las que habían recibido RT o cirugía sola (1,7% frente a 1,4%).

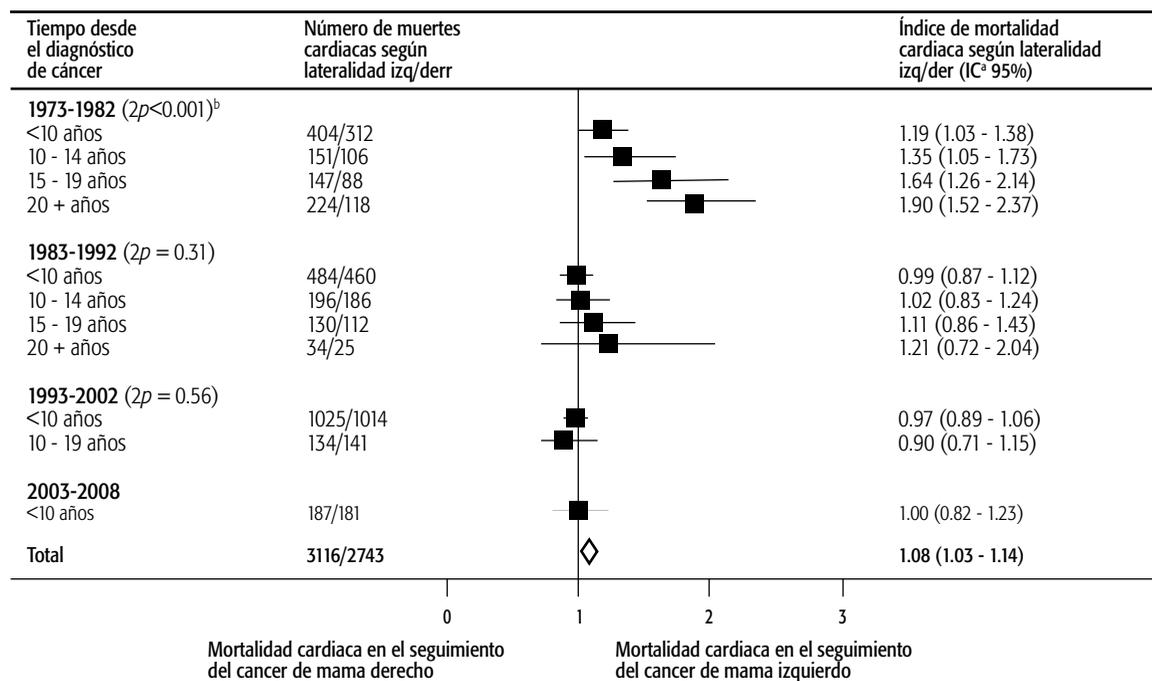
**Figura 2.** Efecto de la radioterapia (RT) luego de cirugía de mama conservadora (BCS) sobre el riesgo de la primera recurrencia (loco-regional o a distancia) a 10 años y sobre el riesgo a 15 años de muerte por cáncer de mama o por cualquier causa en 10.801 mujeres (67% con ganglios negativos). Datos procedentes de 17 ensayos clínicos. RR: índice de riesgo. Los RR presentados abarca todo el tiempo de seguimiento disponible.



Fuente: Effect of radiotherapy after breast-conserving surgery on 10-year recurrence and 15-year breast cancer death: meta-analysis of individual patient data for 10 801 women in 17 randomised trials. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG). Lancet 2011; 378: 1707-16.

[La traducción de las figuras 2, 3 y 4 pertenece a los autores de este artículo]

**Figura 3.** Índice de mortalidad por causa cardíaca según lateralidad (izquierdo vs. derecho) del cáncer de mama en mujeres tratadas con radioterapia, presentado según período calendario del diagnóstico y tiempo (en años) transcurridos desde el diagnóstico en cada período.

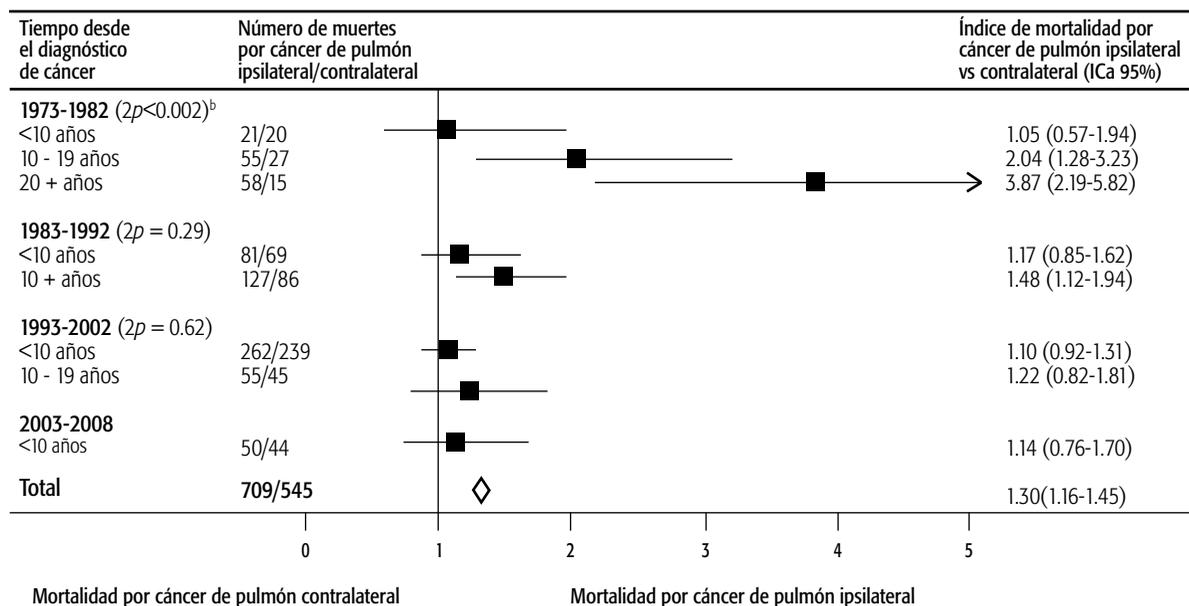


<sup>a</sup> IC: intervalo de confianza

<sup>b</sup>  $2p$  para tendencia entre categorías de tiempo desde el diagnóstico

Fuente: Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. K E Henson, P McGale, C Taylor and S C Darby. British Journal of Cancer (2013) 108, 179-182 | doi: 10.1038/bjc.2012.575

**Figura 4.** Índice de mortalidad por cáncer de pulmón, homo y contralateral, en mujeres tratadas con radioterapia presentado según período calendario del diagnóstico y tiempo (en años) transcurridos desde el diagnóstico en cada período.



<sup>a</sup> IC: intervalo de confianza

<sup>b</sup>  $2p$  para tendencia entre categorías de tiempo desde el diagnóstico

Fuente: Radiation-related mortality from heart disease and lung cancer more than 20 years after radiotherapy for breast cancer. K E Henson, P McGale, C Taylor and S C Darby. British Journal of Cancer (2013) 108, 179-182 | doi: 10.1038/bjc.2012.575

El tabaquismo juega un papel decisivo en el desarrollo de cáncer de pulmón en las mujeres irradiadas: el riesgo ajustado para el tabaquismo y la RT postmastectomía fue 10 veces mayor para el pulmón contralateral y 37 veces para el pulmón ipsilateral.<sup>40</sup>

• Cáncer de mama contralateral

El metaanálisis EBCTCG 2005<sup>23</sup> mostró que el riesgo anual para cáncer de mama contralateral era un 18% mayor en mujeres irradiadas que en las no irradiadas y significativo en mujeres mayores de 50 años (25% más,  $p=0,002$ ), pero no en las menores (9% más,  $p=0,3$ ). Si bien el riesgo de esta complicación es extremadamente bajo, deben contemplarse todas las medidas necesarias para evitar la exposición de la mama contralateral.<sup>23,41</sup>

## CONCLUSIONES

- Los avances técnicos en RT fueron incorporados sin una evaluación formal previa. La ausencia de ensayos clínicos comparativos entre 2D y 3D puede explicarse porque el progreso de la RT se produjo a partir de la incorporación de las nuevas técnicas de planificación, simulación y conformación, que permiten delimitar con mayor precisión el volumen blanco y mejorar la distribución de la dosis de radiación. Este avance fue considerado empíricamente como beneficioso.
- En las pacientes tratadas con RT adyuvante, tanto con técnica convencional o conformada luego de cirugía conservadora, se obtiene una mejora en control local (ya que se reducen en 2/3 las recidivas), supervivencia global y causa específica aun en aquellas con axila positiva, independientemente de la cantidad de ganglios positivos. Así se evita una muerte por cáncer por cada cuatro recidivas prevenidas. Este efecto es igual en todas las pacientes, independientemente de la edad, características tumorales, terapias sistémicas y época del estudio.

• La mejora sostenida en las técnicas de RTC-3D ha disminuido significativamente la exposición incidental del corazón y el pulmón y sus consecuencias, sobre todo la enfermedad cardiovascular. De cualquier manera, el seguimiento prolongado de todas las mujeres irradiadas es de rigor, dada la larga latencia en la aparición de complicaciones inducidas por la RT.

• En pacientes con cáncer de mama localizado tratadas con cirugía conservadora, no se pueden establecer diferencias entre la efectividad de la RT conformada y la convencional, mientras que la toxicidad cardíaca y pulmonar es significativamente menor para la conformada. Es decir, que el efecto benéfico de la reducción de la mortalidad por cáncer de mama al utilizar la técnica convencional se ve reducido o anulado, sobre todo por el exceso de mortalidad de causa cardiovascular.

• La toxicidad cardíaca por RT se agrega a múltiples factores de riesgo propios del paciente y por tratamientos sistémicos asociados: endocrinoterapia, monoclonales, etc. Por lo tanto, la evaluación objetiva de este riesgo específico debe ser hecha en ese contexto.

• La radioterapia conformada RT3D es considerada actualmente, en países de altos ingresos, como la técnica estándar de RT para el cáncer de mama en términos de seguridad, eficacia y efectividad.

• La recomendación de uso de RT 3D es fuerte dado que todos los estudios observacionales hallados coinciden en afirmar la menor toxicidad y mayor precisión de la RT conformada. También coinciden en la dirección y magnitud de las medidas de efecto evaluadas.

• Deberían realizarse estudios de costo efectividad e impacto presupuestario en Argentina, para planificar la readequación de la radioterapia convencional y facilitar la modernización del parque tecnológico actual, así como también el entrenamiento del recurso humano necesario.

**Cómo citar este artículo:** Ledes R, Copertari P, Barabini N, Petrungraro V. Efectividad y toxicidad de radioterapia tridimensional versus bidimensional tras cirugía de cáncer de mama temprano. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):37-42.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- <sup>1</sup> Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of Worldwide Burden of Cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010;127(12):2893-2917.
- <sup>2</sup> Viniegra M, Paolino M, Arrossi S. Cáncer de mama en Argentina: organización, cobertura y calidad de las acciones de prevención y control: Informe final julio 2010: diagnóstico de situación del Programa Nacional y Programas Provinciales, 1a edición. Buenos Aires: Organización Panamericana de la Salud; 2010.
- <sup>3</sup> Spira C, Augustovski F, Pichon-Riviere A, García Martí S, Alcaraz A, Bardach A, et al. Radioterapia tridimensional de intensidad modulada para cáncer de mama. Documentos de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Informe de Respuesta Rápida N° 238. Buenos Aires; 2011.
- <sup>4</sup> Laughlin JS. Development of the Technology of Radiation Therapy. *RadioGraphics*. 1989;9:1245-66.
- <sup>5</sup> Bryant Furlow BA. Three-Dimensional Conformal Radiation Therapy. *Radiation*

*Therapist*. 2003;12(2).

<sup>6</sup> Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. AETSA 2007/11.

<sup>7</sup> Domínguez MA, Rico M, Vila MT. Role of Radiotherapy in the XXI Century. *An Sist Sanit Navar*. 2009;32(Supl. 2):5-12.

<sup>8</sup> Centre for Evidence Based Medicine (CEBM) de la Universidad de Oxford. Criterios para determinar los niveles de evidencia (OCEBM) Levels of Evidence Working Group; The Oxford 2011 Levels of Evidence. <http://www.cebm.net/index.aspx?o=5653>

<sup>9</sup> Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924-926 [Disponible en: <http://www.gradeworkinggroup.org/publications/index>]

<sup>10</sup> S Darby, P Mc Gale, C Correa, et al. Effect of Radiotherapy after Breast-Conserving Surgery on 10-Year Recurrence and 15-Year Breast Cancer Death:

- Meta-Analysis of individual Patient Data for 10 801 Women in 17 Randomised Trials. *Lancet*. 2011;378:1707-16. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG)
- <sup>11</sup> Giordano SH, Kuo YF, Freeman JL, Buchholz TA, Hortobagyi GN, Goodwin JS. Risk of Cardiac Death after Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:419-24.
- <sup>12</sup> Darby SC, McGale P, Taylor CW, Peto R. Long-Term Mortality from Heart Disease and Lung Cancer after Radiotherapy for Early Breast Cancer: Prospective Cohort Study of about 300.000 Women in US SEER Cancer Registries. *Lancet Oncol*. 2005;6:557-65.
- <sup>13</sup> Patt DA, Goodwin JS, Kuo YF, et al. Cardiac Morbidity of Adjuvant Radiotherapy for Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2005;23:7475-82.
- <sup>14</sup> Harris ER, Correa C, Hwang WT, et al. Late Cardiac Mortality and Morbidity in Early-Stage Breast Cancer Patients after Breast-Conservation Treatment. *J Clin Oncol*. 2006;24:4100-6.
- <sup>15</sup> Roychoudhuri R, et al. Increased Cardiovascular Mortality more than Fifteen Years after Radiotherapy for Breast Cancer: A Population-Based Study. *BMC Cancer*. 2007;7:9 doi:10.1186/1471-2407-7-9.
- <sup>16</sup> Correa CR, Litt HI, Hwang WT, Ferrari VA, et al. Coronary Artery Findings after Left-Sided Compared with Right-Sided Radiation Treatment for Early-Stage Breast Cancer. *J Clin Oncol*. 2007;25:3031-7.
- <sup>17</sup> Bouillon K, Haddy N, Delaloue S. Long-Term Cardiovascular Mortality after Radiotherapy for Breast Cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:445-52.
- <sup>18</sup> McGale P, Darby SC, Hall P, Adolfsen J, et al. Incidence of Heart Disease in 35,000 Women Treated with Radiotherapy for Breast Cancer in Denmark and Sweden. *Radiother Oncol*. 2011;100:167-75.
- <sup>19</sup> Henson KE, McGale P, Taylor C, Darby SC. Radiation-Related Mortality from Heart Disease and Lung Cancer more than 20 Years after Radiotherapy for Breast Cancer. *British Journal of Cancer*. 2013;108:179-82.
- <sup>20</sup> Darby SCV, Ewertz M, McGale P, Bennet A, et al. Risk of Ischemic Heart Disease in Women after RT for Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98.
- <sup>21</sup> Marks LB, Yu X, Prosnitz RG, et al. The Incidence and Functional Consequences of RT-Associated Cardiac Perfusion Defects. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63:214-23.
- <sup>22</sup> Whelan TJ, Levine M, Julian J, et al. The Effects of Radiation Therapy on Quality of Life of Women with Breast Carcinoma: Results of a Randomised Trial. Ontario Clinical Oncology Group. *Cancer*. 2000;88:2260-6.
- <sup>23</sup> Kurtz JM, Miralbell R. Radiation Therapy and Breast Conservation: Cosmetic Results and Complications. *Semin Radiat Oncol*. 1992;2:125-31.
- <sup>24</sup> Hartsell WF, Murthy AK, Kiel KD, et al. Technique for Breast Irradiation Using Custom Blocks Conforming to the Chest Wall Contour. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1990;19:189-95.
- <sup>25</sup> Clarke M, Collins R, Darby S, et al. Effects of Radiotherapy and of Differences in the Extent of Surgery for Early Breast Cancer on Local Recurrence and 15-Year Survival: An Overview of the Randomised Trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
- <sup>26</sup> Cuzick J, Stewart H, Peto R, Fisher B, et al. Overview of Randomized Trials Comparing Radical Mastectomy without Radiotherapy against Simple Mastectomy with Radiotherapy in Breast Cancer. *Cancer Treat Rep*. 1987;71:7-14.
- <sup>27</sup> Rutqvist LE, Lax I, et al. Cardiovascular Mortality in a Randomized Trial of Adjuvant Radiation Therapy versus Surgery alone in Primary Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1992;22:887-96.
- <sup>28</sup> Pierce LJ, Wazer DE, Hayes DF, Dizon DS. Complications of Breast and Chest Wall Irradiation for Early Stage Breast Cancer. Up to Date 2012, Topic 16447 [Disponible en: <http://www.uptodate.com/contents/radiation-therapy-techniques-in-cancer-treatment>]
- <sup>29</sup> Chargari C, Kirov KM, Bollet MA. Cardiac Toxicity in Breast Cancer Patients: From a Fractional Point of View to a Global Assessment. *Cancer Treatment Reviews*. 2011;37:321-30.
- <sup>30</sup> Hernández Morán JC, Hernández Morán JI, Ferraris A. Efectos adversos de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de la mama. *Rev Htal Gral Agudos Ramos Mejía*. Edición electrónica. 2003;VIII(2) [Disponible en: <http://hospitalramosmejia.info/r/200302/radioterapiamama.pdf>]
- <sup>31</sup> Lind PA, Marks LB, Hardenbergh PH, et al. Technical Factors Associated with Radiation Pneumonitis after Local +/- Regional Radiation Therapy for Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:137-43.
- <sup>32</sup> Lingos T, et al. Radiation Neumonitis in Breast Cancer Patients Treated with Conservative Surgery and Radiation Therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1991;21:355-60.
- <sup>33</sup> Sola AV. Radioterapia en el cáncer de mama temprano. *Rev Med Clin Condes*. 2006;17:211-15.
- <sup>34</sup> Galper S, Gelman R, Recht A, et al. Second Non-Breast Malignancies after Conservative Surgery and Radiation Therapy for Early-Stage Breast Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2002;52:406-14.
- <sup>35</sup> Berrington de Gonzalez A, Curtis RE, Gilbert E, et al. Second Solid Cancers after Radiotherapy for Breast Cancer in SEER Cancer Registries. *Br J Cancer*. 2010;102:220.
- <sup>36</sup> Inskip PD, Stovall M, Flannery JT. Lung Cancer Risk and Radiation Dose among Women Treated for Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1994;86:983-8.
- <sup>37</sup> Neugut AI, Robinson E, Lee WC, et al. Lung Cancer after Radiation Therapy for Breast Cancer. *Cancer*. 1993;71:3054-7.
- <sup>38</sup> Zablotska LB, Neugut AI. Lung Carcinoma after Radiation Therapy in Women Treated with Lumpectomy or Mastectomy for Primary Breast Carcinoma. *Cancer*. 2003;97:1404-11.
- <sup>39</sup> Deutsch M, Land SR, Begovic M, Wieand HS, Wolmark N, Fisher B. The Incidence of Lung Carcinoma after Surgery for Breast Carcinoma with and without Postoperative Radiotherapy. Results of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project (NSABP) Clinical Trials B-04 and B-06. *Cancer*. 2003;98:1362-8.
- <sup>40</sup> Kaufman EL, Jacobson JS, Hershman DL, Desai M, Neugut AI. Effect of Breast Cancer Radiotherapy and Cigarette Smoking on Risk of Second Primary Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2008;26:392-398.
- <sup>41</sup> Fraass BA, Roberson PL, Lichter AS. Dose to the Contralateral Breast due to Primary Breast Irradiation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1985;11:485-97.

# SALA DE SITUACIÓN

## VIGILANCIA DE INFECCIONES ASOCIADAS AL CUIDADO DE LA SALUD: LA EXPERIENCIA EN ARGENTINA

El Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara gestiona desde hace más de 10 años, a través del Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud, una plataforma electrónica diseñada específicamente para este fin. Los indicadores nacionales emitidos por el Sistema, pionero y referente en la región, constituyen un aporte fundamental para la definición de políticas e intervenciones sanitarias sobre prevención y control.

Gonzalo Corral,<sup>1</sup> Norma Peralta,<sup>1</sup> Roberto Giordano Lerena,<sup>1</sup> Diego Arcidiácono,<sup>1</sup> Laura Fernández,<sup>1</sup> Carolina Díaz,<sup>1</sup> María de los Ángeles Cabral,<sup>1</sup> Mabel Clemente<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias, Instituto Nacional de Epidemiología Dr. Juan H. Jara, Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

### INTRODUCCIÓN

Las infecciones asociadas al cuidado de la salud (IACS) constituyen un problema mundial de salud pública. Se presentan tanto en países desarrollados como en naciones en desarrollo; cada día, aproximadamente 1,4 millones de pacientes adquieren una IACS.<sup>1</sup>

En Estados Unidos, los Centros para el Control y Prevención de las Enfermedades (*Centers for Disease Control and Prevention*, CDC) estiman que 1,7 millones de IACS contribuyen a la ocurrencia de 99.000 muertes por año.<sup>1</sup>

Según las estimaciones, aproximadamente 1 de cada 20 personas internadas en un hospital de agudos padecerá una IACS. Por año, esto implica alrededor de 4,1 millones de pacientes en la Unión Europea y 2 millones en Estados Unidos, con 37.000 y 90.000 muertes y un costo de 4,5 y 5,7 miles de millones de dólares estadounidenses, respectivamente.<sup>2-3</sup>

En Argentina, Quirós<sup>4</sup> describió 250.097 IACS, 28.739 muertes atribuibles y un costo aproximado de 252 millones de dólares estadounidenses por año.

La vigilancia consiste en recabar, procesar, analizar, interpretar, presentar y difundir de manera sistemática y continua los datos, particularmente aquellos relativos a la forma de diseminación temporal y espacial de estas complicaciones. Este análisis permite determinar los principales factores de riesgo e implementar las medidas de prevención correspondientes.<sup>5</sup>

La información proporcionada por la vigilancia epidemiológica constituye una herramienta fundamental para elaborar tasas de infección endémicas basales, identificar epidemias, aportar datos sobre la ocurrencia de IACS, evaluar la eficacia de las medidas de control de infecciones y reforzar prácticas adecuadas de prevención y cuidado de pacientes. Es, además, argumento de defensa en casos

legales, base para estudios comparativos, resolución de problemas, investigación, planificación y medición del impacto de nuevas recomendaciones.

Según lo demostrado por Haley en hospitales de Estados Unidos, un programa intensivo de control de infecciones (vigilancia activa y devolución de datos a sus debidos remitentes), con la participación de un enfermero en control de infecciones y un infectólogo o microbiólogo entrenado en epidemiología, reduce aproximadamente la tasa de IACS en un 32%.<sup>6</sup>

De este modo, un efectivo programa de prevención y control de infecciones impacta sustancial y positivamente sobre los costos de salud y, lo que es más importante aún, sobre la morbimortalidad asociada a las IACS.<sup>7</sup>

Varios estudios han demostrado una clara conexión entre el funcionamiento de programas de vigilancia y la reducción de las tasas de infección nosocomial, como consecuencia directa de modificaciones guiadas por dichos programas.<sup>8-11</sup>

El sistema de vigilancia también aporta a las autoridades sanitarias los datos generales recabados, que son fundamentales para analizar adecuadamente la situación y diseñar políticas eficaces.

Este trabajo presenta un marco conceptual sobre la vigilancia epidemiológica hospitalaria, focalizando en la Vigilancia de Infecciones Asociadas al Cuidado de la Salud, y exponiendo la experiencia y situación actual de Argentina en este campo, a partir de los indicadores nacionales oficiales emitidos por el Programa Nacional VIHDA.

### VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA HOSPITALARIA

La vigilancia epidemiológica hospitalaria consiste en observar sistemáticamente la ocurrencia y distribución de eventos específicos relacionados con la atención de los

pacientes. Implica la recolección sistemática de datos y su análisis, procesamiento estadístico y posterior devolución con el propósito de evaluar, reforzar y establecer estrategias para el control de infecciones.

Es imprescindible determinar desde el inicio el alcance: vigilancia general (la que involucra la totalidad de la población hospitalaria y de complicaciones infecciosas), vigilancia dirigida por área/especialidad (la que está reservada a un sector del hospital o a un grupo de pacientes de riesgo) o vigilancia dirigida por prioridad (la que aborda únicamente una determinada infección prevalente).

La edad de la población, el área de internación y el procedimiento a realizar sobre los pacientes tienen características propias y riesgos intrínsecos diferentes. Es por eso que el programa de vigilancia y el control de las IACS se dividen en varios componentes.

Un programa efectivo de vigilancia debe contemplar: la identificación de los eventos a vigilar; la definición de criterios estandarizados que los definan; la aceptación universal de dichos criterios; la selección de una modalidad efectiva de registro; y el funcionamiento de un grupo entrenado de trabajo.

#### ANTECEDENTES DE VIGILANCIA DE IACS

En 1970, se creó en Estados Unidos el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Nosocomiales (*National Nosocomial Infections Surveillance*, NNIS). El objetivo consistía en determinar la incidencia de las IACS, sus principales factores de riesgo y los patógenos responsables de tales complicaciones. También constituyó una herramienta útil para conocer la epidemiología de las IACS, la resistencia antimicrobiana y las tasas agregadas que permitían la comparación intra e interhospitalaria.<sup>12</sup>

El NNIS es un programa de cooperación entre los hospitales y los CDC. El sistema, rediseñado en 2006 y rebautizado como Red Nacional de Seguridad en el Cuidado de la Salud (*National Healthcare Safety Network*, NHSN), cubre nuevas áreas de monitorización de la seguridad del paciente.

El NHSN es un sistema de vigilancia asentado en bases de datos electrónicas y soportado en el uso de Internet, que integra el NNIS, el Sistema de Vigilancia de Trabajadores de la Salud (*National Surveillance System for Healthcare Workers*, NaSH) y la Red de Vigilancia de Diálisis (*Dialysis Surveillance Network*, DSN). Involucra tres componentes: la seguridad del paciente, la seguridad del personal de salud y el aspecto de biovigilancia, investigación y desarrollo.<sup>2</sup>

#### VIGILANCIA DE IACS EN ARGENTINA

En 1983, por Resolución N° 2885/83 del Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente de la Nación, se creó el Programa Nacional de Epidemiología y Control de Infecciones Hospitalarias de Argentina, con sede en el Instituto Nacional de Epidemiología (INE) "Dr. Juan H. Jara" de la Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de

Salud (ANLIS) "Dr. Carlos G. Malbrán". Esto generó el espacio para la vigilancia de IACS.

En 1993, INE-ANLIS firmó un Convenio de Cooperación Técnica con la Sociedad Argentina de Infectología (y la adhesión de la Asociación Argentina de Enfermeros en Control de Infecciones y la Sociedad Argentina de Pediatría), que estableció las pautas para el diseño de un Programa Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias y sus objetivos. En ese marco, y a modo de experiencia piloto, en 1995 surgió el Sistema Intensificado de Vigilancia Epidemiológica Nacional de Infecciones Hospitalarias (SIVENIH). Esta estructura involucró a 25 hospitales públicos y privados del país, voluntariamente adheridos, que recogieron y analizaron datos de vigilancia durante dos años. La experiencia demostró que era factible implementar un sistema nacional de vigilancia de infecciones hospitalarias.

Con la experiencia del SIVENIH, en marzo de 2004 se creó Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina (VIHDA), como programa oficial del Ministerio de Salud de la Nación para los establecimientos sanitarios adheridos.

Desde 2004, el programa VIHDA coordina el Sistema Nacional de Vigilancia de Infecciones Hospitalarias de Argentina en forma permanente e ininterrumpida, con la adhesión voluntaria de hospitales públicos y privados de todo el país.

El programa implementa una base de datos propia de cada hospital, que reviste carácter confidencial y reside en cada institución participante. También soporta y mantiene el registro consolidado de incidencia de infecciones hospitalarias de Argentina, que constituye el único banco de datos oficial de incidencias del Ministerio de Salud de la Nación.

VIHDA plantea su estrategia de vigilancia sobre la base de tres componentes: diagnóstico institucional, estudios de prevalencia de IACS en áreas críticas y no críticas, y vigilancia intensificada en áreas críticas y quirúrgicas.

El proceso de incorporación del hospital comienza con una fase de capacitación y autodiagnóstico institucional. Luego, el hospital inicia la vigilancia de los episodios de IACS en modalidad de prueba y los reporta para que sean evaluados en INE-ANLIS por el comité ejecutivo del programa. Cuando los datos consignados son validados por INE-ANLIS, la institución pasa a reportar vía sistema informático en forma permanente y continua, en una modalidad de régimen.

El proceso de incorporación y la vigilancia son soportados por el software VIHDA, diseñado específicamente a esos efectos por INE-ANLIS y la Facultad de Ingeniería de la Universidad de la Fraternidad de Agrupaciones Santo Tomás de Aquino, conforme a estándares internacionales. El software es administrado y mantenido por el Programa Nacional de Vigilancia, para permitir que cada hospital conozca su situación y accione inmediatamente a favor del control y prevención de IACS sin costo alguno.

El software VIHDA distingue entre episodios de IACS cerrados y abiertos. Esta característica permite trabajar

sobre la generación de informes e indicadores estadísticos y, a su vez, realizar el seguimiento de los casos y alertar sobre posibles brotes.

El software genera la información estadística oficial de las IACS a nivel local, regional y nacional. Cada hospital emite sus propios reportes de indicadores, y el Programa produce, a partir de la consolidación de los datos consignados, los informes estadísticos a escala provincial y nacional.

El software permite obtener 48 indicadores totales, divididos en 5 categorías: 22 generales, 4 microbiológicos, 12 quirúrgicos, 2 tendencias y 8 estados de egreso/mortalidad. De estos, los que tienen mayor importancia son relativos a las tasas de infección asociadas a los distintos procedimientos vigilados, tales como la Tasa de Neumonía asociada a Asistencia Respiratoria Mecánica (NEU-ARM), la Tasa de Infección Primaria de la Sangre asociada a Catéter Central (IPS-CC) y la Tasa de Infección del Tracto Urinario asociada a Catéter Urinario (ITU-CU). Estas tasas constituyen una relación entre el número total del evento determinado (infecciones) sobre el total de

pacientes sometidos a determinado riesgo; su resultado, luego, es multiplicado por 1000.

$$\text{Tasa de NEU-ARM} = \frac{\text{Nº de NEU-ARM}}{\text{Nº total de días paciente}} \times 1000$$

**SITUACIÓN ACTUAL**

Actualmente participan en el programa 139 instituciones de las 24 jurisdicciones argentinas. La distribución geográfica se puede observar en la Figura 1.

Los informes se confeccionan a partir de los datos reportados por los hospitales adheridos al Programa Nacional en el momento de su emisión. El conjunto de hospitales cuyos datos se incluyen en cada reporte registra variaciones, dado que todos los años se incorporan más establecimientos al Programa.

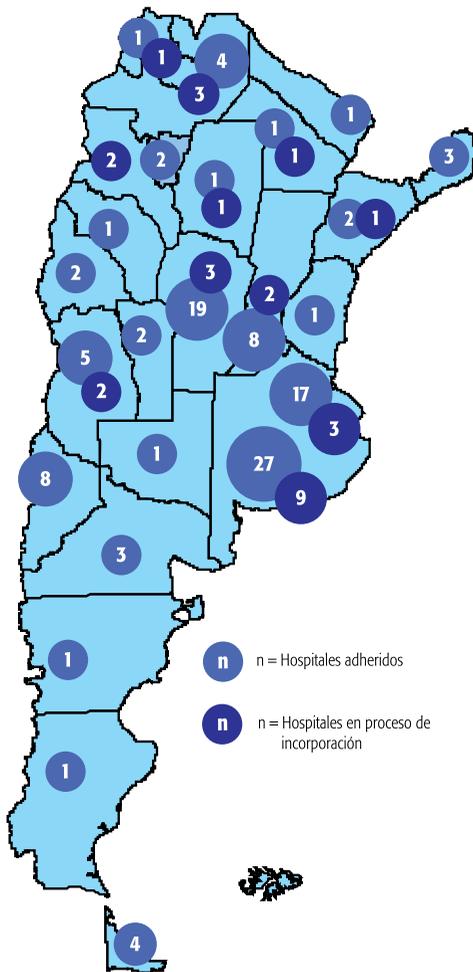
En cuanto a las tasas de los procedimientos vigilados en las unidades de cuidados intensivos de adultos, puede apreciarse en los sucesivos reportes que se mantuvieron estables en el período 2006-2012.

Desde el inicio del programa, las NEU-ARM en unidades de cuidados intensivos de adultos polivalentes (UCIA-POL) presentaron tasas que oscilaron entre 12,4 y 17,3 episodios por cada 1.000 días de procedimiento.

Las tasas IPS-CC en UCIA-POL variaron entre 3,8 y 4,3 episodios por cada 1.000 días paciente. En lo que respecta a las ITU-CU en UCIA-POL, las tasas desde 2006 hasta 2012 oscilaron entre 2,9 y 4,8 episodios por cada 1.000 días paciente (Ver Gráfico 1).

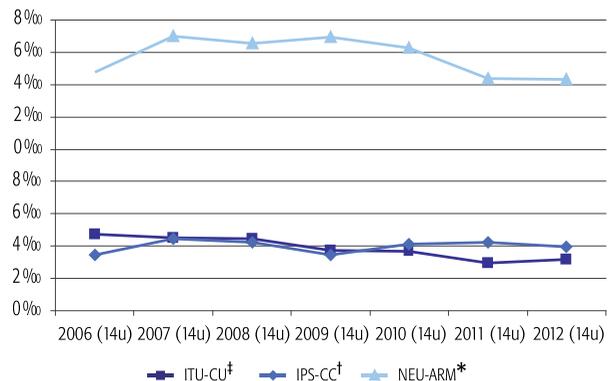
En pediatría, las tasas de NEU-ARM presentan una clara tendencia descendente desde el inicio de la vigilancia, con el menor valor histórico en 2012. Por otro lado, las IACS asociadas a los demás procedimientos (IPS-CC e ITU-CU) vigilados en las unidades de cuidados intensivos pediátricos (UCIP-POL) mantienen desde 2006 sus valores

**FIGURA 1.** Hospitales participantes en VIHDA, agosto de 2013.



Fuente: Programa Nacional VIHDA

**GRÁFICO 1.** Tasas de infección hospitalaria asociada a procedimientos del Programa VIHDA y de otros sistemas internacionales de vigilancia.



\* Neumonía asociada a Asistencia Respiratoria Mecánica; † Infección Primaria de la Sangre asociada a Catéter Central; ‡ Infección del Tracto Urinario asociada a Catéter Urinario

Fuente: Elaboración propia

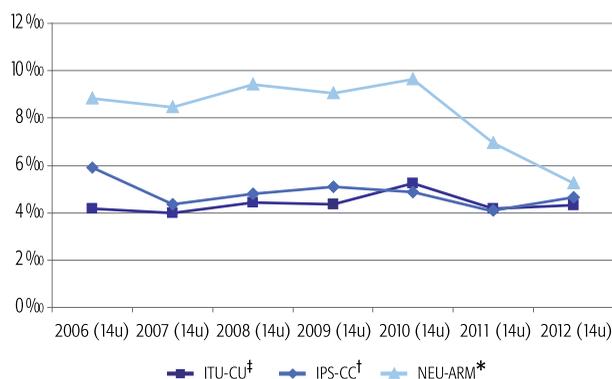
estables en el informe consolidado nacional (ver Gráfico 2).

La tabla 1 evidencia que las tasas del Programa VIHDA para la República Argentina guardan relación con las de otros sistemas de vigilancia, a nivel internacional.

## CONCLUSIONES

Las tasas de los informes consolidados anuales del Programa VIHDA tienen concordancia con lo referido en sus respectivas publicaciones por otros sistemas de vigilancia a nivel internacional. Sin embargo, cabe resaltar que lo ideal es comparar las tasas a través del tiempo (meses/años) en

**GRÁFICO 2.** Tasas de infección hospitalaria asociada a procedimientos del Programa VIHDA y de otros sistemas internacionales de vigilancia.



Fuente: Elaboración propia

**TABLA 1.** Tasas de infección hospitalaria asociada a procedimientos del Programa VIHDA y de otros sistemas internacionales de vigilancia.

Sistemas de vigilancia	Período	NEU-ARM* (%)	IPS-CC‡ (%)	ITU-CU‡ (%)
VIHDA (UCIA-POL)	2006-2012	15,34	3,96	3,66
Comunidad Científica Internacional de Control de Infecciones (INICC) <sup>1</sup>	2004-2009	15,8	6,8	6,3
Red Nacional de Seguridad en el Cuidado de la Salud (NHSN) <sup>2</sup>	2007	2,1-11	3,3	3,3
Sistema de Salud de Canadá (CHS)	2008	10,6	10,6	10,6
Hospitales de Europa Unidos para el Control de Infecciones mediante Vigilancia (HELICS) <sup>3</sup>	2004-2007	4 a 16	4 a 16	4 a 16
Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial (ENVIN)	2010	11,5	-	-
Boletín anual de la Secretaría Distrital de Salud de Bogotá (38 UCI adultos)	2007	11,6	-	-

\* Neumonía asociada a Asistencia Respiratoria Mecánica; † Infección Primaria de la Sangre asociada a Catéter Central; ‡ Infección del Tracto Urinario asociada a Catéter Urinario

<sup>1</sup> Egipto, Marruecos, Nigeria, Sudán, Túnez, Argentina, Bolivia, Brasil, Colombia, Costa Rica, Cuba, Ecuador, El Salvador, México, Panamá, Perú, Puerto Rico, República Dominicana, Uruguay, Venezuela, Arabia Saudita, Filipinas, India, Irán, Jordania, Líbano, Malasia, Pakistán, China, Singapur, Sri Lanka, Sudán, Tailandia, Vietnam, Bulgaria, Croacia, Eslovaquia, Grecia, Italia, Kosovo, Lituania, Macedonia, Polonia, Rumania, Serbia, Turquía.

<sup>2</sup> Estados Unidos

<sup>3</sup> Austria, Bélgica, Alemania, España, Finlandia, Francia, Hungría, Lituania, Holanda, Noruega, Inglaterra, Norte Irlanda, Escocia, Gales.

Fuente: Elaboración propia

**Cómo citar este artículo:** Corral G, Peralta N, Giordano Lerena R, Arcidiácono D, Fernández L, Díaz C, Cabral MA, Clemente M. Vigilancia de infecciones asociadas al cuidado de la salud: la experiencia en Argentina. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):43-47.

cada una de las instituciones, de manera tal que se eviten los múltiples sesgos inherentes a los criterios adoptados para la vigilancia, complejidades edilicias, equipamiento médico y características propias de los pacientes.

La vigilancia del comportamiento de las IACS constituye una herramienta fundamental para lograr un programa eficaz de control de infecciones. El programa VIHDA permite obtener estadísticas de Argentina y contribuye a tomar decisiones fundamentales en la materia en el ámbito local (de cada hospital), jurisdiccional y nacional. A partir del análisis individual, cada centro hospitalario puede establecer un plan de acción a corto, mediano y largo plazo para implementar las medidas correctivas pertinentes, minimizar los factores de riesgo y reducir las tasas de IACS.

Desde la implementación del Programa Nacional de Vigilancia, soportado por el software VIHDA, Argentina cuenta con indicadores propios de IACS, lo que le permite ser pionera en la materia en la región. Asimismo, gracias a la permanente incorporación de instituciones de salud al Programa, su cobertura continúa ampliándose y cada vez son más los organismos que trabajan para mejorar la calidad de atención médica y disminuir la morbimortalidad por IACS en Argentina.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

- <sup>1</sup> Conceptos Básicos de Control de Infecciones. Federación Internacional de Control de Infecciones (IFIC). 2a edición, 2011.
- <sup>2</sup> Weinstein RA. Nosocomial Infections Update. *Emerg Infect Dis.* 1998;4:416-420.
- <sup>3</sup> Stone PW, Larson E, Kawar LN. A Systematic Audit of Economic Evidence Linking Nosocomial Infections and Infection Control Interventions: 1990-2000. *Am J Infect Control.* 2002;30:145-152.
- <sup>4</sup> Quirós RE. Fifth Decennial International Conference on Healthcare-Associated Infections. Impact of Nosocomial Infections in Argentina: Net Cost Associated with Implementing Effective Infection Control Programs. 2010. Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.
- <sup>5</sup> Definitions of Nosocomial Infections, Appendix A. En: *Hospital Infection and Infection Control.* Mayhah G (ed.). Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- <sup>6</sup> Harley RW, Culver DH, White JW. The Efficacy of Infection Surveillance and Control Programs in Preventing Nosocomial Infections in US Hospitals. *Am J Epidemiol.* 1985;121:182-205.
- <sup>7</sup> Harbarth S, Sax H, Gastmeier P. The Preventable Proportion of Nosocomial Infections: An Overview of Published Reports. *J Hosp Infect.* 2003;54(4):258-66.
- <sup>8</sup> Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP, et al. The Efficacy of Infection Surveillance and Control Programs in Preventing Nosocomial Infections in US Hospitals. *Am J Epidemiol.* 1985;121(2):182-205.
- <sup>9</sup> Gastmeier P, Geffers C, Brandt C, Zuschneid I, Sohr D, Schwab F, et al. Effectiveness of a Nationwide Nosocomial Infection Surveillance System for Reducing Nosocomial Infections. *J Hosp Infect.* 2006;64(1):16-22.
- <sup>10</sup> Merle V, Germain JM, Bugel H, Nouvellon M, Lemeland JF, Czernichow P, et al. Nosocomial Urinary Tract Infections in Urologic Patients: Assessment of a Prospective Surveillance Program Including 10,000 Patients. *Eur Urol.* 2002;41(5):483-9.
- <sup>11</sup> Barwolff S, Sohr D, Geffers C, Brandt C, Vonberg RP, Halle H, et al. Reduction of Surgical Site Infections after Caesarean Delivery Using Surveillance. *J Hosp Infect.* 2006;64(2):156-61.
- <sup>12</sup> Comisión de las Comunidades Europeas. Comunicación de la Comisión al Parlamento Europeo y al Consejo sobre la seguridad de los pacientes, en particular la prevención y lucha contra las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria. Resumen de la evaluación de impacto. Bruselas, 15.12.2008. SEC (2008) 3005.

# HITOS Y PROTAGONISTAS

## LA EPIDEMIA DE FIEBRE AMARILLA EN BUENOS AIRES

Federico Pèrgola

Miembro de Número de la Academia Nacional de Ciencias

Las epidemias han sido siempre un terrible azote para la población. Sus secuelas fueron espantosas, pero produjeron cambios que redundaron en beneficio de la sociedad. La peste negra, que asoló sobre todo a Europa, fue el puntapié inicial para el Renacimiento. La epidemia de fiebre amarilla en Buenos Aires obligó a las autoridades —con un concepto equivocado acerca del origen del daño— a dotar a la ciudad de agua corriente, abandonando la costumbre de servirse de las aguas oscuras del Río de la Plata y de las contaminadas de los aljibes. Durante esa misma epidemia, un joven médico llamado Tomás Perón formó parte de la comisión que, durante un corto tiempo, prohibió a los saladeros tirar sus afluentes al ancho río situado al margen de la ciudad.<sup>1</sup>

Luque sostiene que “es posible que la fiebre amarilla haya existido en el nuevo mundo antes del descubrimiento y que no haya sido otra la enfermedad que atacó a los españoles en el Darién, primer país conquistado en tierra firme. El historiador López de Gomara, en efecto, al relatar estos sucesos, habla de las condiciones hostiles del país, con su clima ‘enfermo húmedo i (sic) caliente’, agregando que ‘poníanse los españoles de color de tiricia o mal amarillo’ [...] Puede ser, decía después, que ‘el deseo que tienen al oro en el corazón, se les haga en la cara i (sic) cuerpo aquel color’”.<sup>2</sup> Estas apreciaciones son atinadas y atendibles, ya que en ese lugar existían dos elementos primordiales en las causales de la enfermedad: los mosquitos y la selva, donde permanecían al acecho los virus en sus reservorios naturales.

En el Río de la Plata, la primera de las epidemias de fiebre amarilla tuvo lugar en Montevideo en febrero de 1857. La ciudad, que contaba por entonces con 15.000 habitantes, debió

soportar —en tres meses— la pérdida de 888 personas.

Al año siguiente —de manera análoga a lo que había ocurrido a través de la ruta de las naves españolas, que provenían de Brasil con enfermos de fiebre amarilla, y con la lógica propagación impulsada por los mosquitos—, la epidemia llegó al puerto de Buenos Aires. Juan José Montes de Oca, con la experiencia adquirida en Brasil, diagnosticó los primeros casos y confirmó la entrada de la enfermedad a Argentina. Penna<sup>3</sup> calcula que afectó a 250 personas, de las cuales 150 murieron. Por su parte, Berruti<sup>4</sup> adelanta la fecha al otoño de 1857 y sostiene que llegó en el buque británico Prince, que había hecho puerto en Río de Janeiro. Sin embargo, según observa La Femina Altieri,<sup>5</sup> “...en *La Prensa* del 20 de enero de 1858, en el apartado ‘Reuniones’, dice que en la población reina gran alarma con motivo de las noticias que han corrido respecto de la existencia de la fiebre amarilla en esta ciudad”. Si bien en ese momento el periódico sostenía que no se trataba de una epidemia, en su edición del 3 de febrero informaba de la existencia de la fiebre amarilla en un barrio de Buenos Aires.

Este llamado de atención fue necesario ante la escasa reacción de la población, que tan sólo se defendía con la esperanza de que el mal golpease en la puerta del vecino y no en la propia.

Según la edición del 1 de febrero de *La Prensa*: “Los primeros casos se encontraron en la calle Bolívar 392. El doctor Argerich y el doctor Gallarini, si bien dudaban que los casos fueran de fiebre tifoidea, como así los diagnosticaron en los certificados de defunción, pidieron a los habitantes del inmueble que tomaran medidas preventivas, porque casi seguro se estaba en presencia de fiebre amarilla”. Se trataba quizás de

uno de los primeros casos con los que comenzaba la terrible epidemia, que se extendió para castigar también a otros barrios.

Ante esta situación se aconsejaban las siguientes medidas higiénicas: fogatas sin humos nocivos, limpieza de las letrinas y blanqueo del interior de las casas. A las personas, se les recomendaba que durante la espera de la atención médica bebieran infusión de manzanilla y aceite de oliva, pero no en exagerada cantidad.

Es curioso que, desconociendo que el mal se propagaba a través de los mosquitos, se disponía preparar fogatas para alejarlos, aunque igual acción tendrían sobre los miasmas, la teoría en boga señalaba que las enfermedades infecciosas se originaban en zonas pantanosas, pútridas, afectadas por cataclismos o con presencia de peces muertos, que contaminaban la atmósfera.

Según algunos investigadores, en febrero de 1871 le tocó al reconocido médico Santiago Larrosa diagnosticar una nueva llegada de la fiebre amarilla a Buenos Aires. En San Telmo se inició la violenta epidemia que se extendería por toda la ciudad con características de catástrofe. La tasa de mortalidad alcanzó al 7% de la población, con casi 14.000 decesos. El diario *La Prensa* del 23 de marzo de 1871 señalaba que la epidemia estaba causando estragos en el barrio de la Boca: ocasionaba 30 víctimas por día. En abril el número de muertes diarias ascendió a 300, y el 10 de ese mes la cifra fue de 500 personas. Antes del comienzo del flagelo se tomaron algunas precauciones, puesto que los barcos procedentes de Brasil llevaban la patente de sanidad sucia; en ella se escribía: “Existen algunos casos de fiebre amarilla en este puerto y ciudad”. La nota en cuestión indicaba que el buque debía permanecer en cuarentena.

En este contexto se produjeron des-inteligencias entre las autoridades, que en muchas ocasiones contrariaban las disposiciones de los médicos higienistas. Como dice Scenna,<sup>5</sup> las diversas opiniones podrían atribuirse a que "pese a su magnitud, la epidemia de 1871 ha sido poco estudiada y es bastante mal conocida, fuera de algunos episodios anecdóticos". En ese sentido, el autor menciona la publicación de Mardoqueo Navarro, conocida como su Diario. Luego señala dos libros, que al momento de realizarse la nota eran los únicos publicados sobre el tema: "Bajo el horror de la epidemia" (1932) de Ismael Bucich Escobar y "La peste histórica" de 1871 (1949) de Leandro Ruiz Moreno.

En el comienzo de la epidemia, *La Prensa* informó: "En estos días ha corrido un rumor de que esta peste empezaba a desarrollarse en la ciudad. Se decía de dos muertos en el Hospital, de dos más al lado del Hotel Roma, del mismo modo que de cinco enfermos, en la misma casa. Podemos entre tanto asegurar al pueblo, según informe de un facultativo que nos merece fe, que esos casos no son de fiebre amarilla, sino de una tifoidea muy fuerte".

La tercera parte de la población de Buenos Aires, que en ese entonces contaba con 200.000 habitantes, huyó hacia el campo y otras zonas de la misma urbe, lo que originó un desplazamiento con consecuencias futuras: las grandes casas deshabitadas se convirtieron posteriormente en conventillos, que albergarían a los inmigrantes. Las clases dominantes se trasladaron del Sur al Norte. También, como ocurría en Roma durante la peste anto-

nina o galénica (donde quien escapó fue justamente el médico griego Galeo), muchos profesionales desertaron. Sin embargo, fue mucho mayor la lista de los que afrontaron la situación luchando denodadamente contra el mal. Luque<sup>2</sup> ofrece los nombres de los que pagaron con su vida la dedicación a sus semejantes: Francisco Javier Muñiz, Caupolicán Molina, Vicente Ruiz Moreno, Guillermo Zapiola, Ventura Bosch, Gil José Méndez, Adolfo Argerich, Aurelio French, José Pereyra Lucena, Francisco Riva y el practicante Parides Pietranera.

Asimismo, Cignoli<sup>7</sup> menciona una serie de farmacéuticos fallecieron durante la epidemia. El caso paradigmático es el de Aurelio French, nombrado también por Luque por su doble condición de médico y farmacéutico. Dentro de esta última profesión aparecen además Luis Guien, Zenón del Arca, Hermenegildo Piña, Tomás Piña y Emilio Furque.

Según Berruti,<sup>3</sup> "el último caso mortal que registran las crónicas fue Pedro García, español, casado, de 50 años de edad y carpintero, que falleció el 24 de mayo en la calle México 159, entre Chacabuco y Piedras, es decir en el barrio de Catedral al Sud. Este enfermo fue atendido por el Dr. Antonio Romero, y lo denunció el comisario Patricio Igarzábal".

Prácticamente medio año le alcanzó a la fiebre amarilla (el 21 de junio de 1871 fue declarada oficialmente la terminación de la epidemia) para ocasionar un movimiento demográfico interno, provocar numerosos decesos, motivar el regreso de muchos inmigrantes a sus países de origen, mostrar la vulnerabilidad de los métodos sani-

tarios y agregar un nuevo cementerio a Buenos Aires.

Finalizada la epidemia, el desaparecido diario inglés *The Standard* le atribuyó 26.600 óbitos, lo cual generó una oleada de indignación por considerar que la cifra era exagerada; la Revista Médico-Quirúrgica redujo la cantidad casi a la mitad: 13.614; Mardoqueo Navarro, en un pormenorizado cuadro con las nacionalidades de los fallecidos, habló de 17.084 víctimas fatales; José Penna –según Scenna<sup>5</sup>– "recurrió al sencillo expediente de compulsar en los libros de los cementerios cuántos cadáveres de personas muertas de fiebre amarilla fueron inhumadas en el primer semestre de 1871. Obtuvo estos resultados: Cementerio del Sur 11.044, Cementerio de la Chacarita 3.423, total 14.467". La colectividad italiana fue la que tuvo mayor cantidad de víctimas mortales y, además, la que sufrió la saña de haber sido considerada la que había traído la peste.

Vale reiterar las cifras, porque son elocuentes. Hernández<sup>8</sup> lo expresa con claridad: "La ciudad vio disminuida su población a causa de la epidemia en un 7%, es decir que murieron cerca de 14.000 personas. Nunca epidemia alguna había producido tantos muertos, y la ciudad había sido herida tan profundamente".

Buenos Aires había soportado la llegada artera de la epidemia de fiebre amarilla no sólo a través de la vía marítima, sino también por el desplazamiento del agente vector: una especie de mosquito que no es autóctono de la zona pero que, por mecanismos climatológicos, puede afincarse –como lo hizo– por cortos períodos.

**Cómo citar este artículo:** Pérgola F. La epidemia de fiebre amarilla en Buenos Aires. Rev Argent Salud Pública. 2014; Mar;5(18):48-49

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cutolo VO, Risolia VA. Tomás L. Perón. Grandeza e infortunio de una vida. Buenos Aires: Imprenta del Ministerio de Salud Pública; 1953.
- Luque PL. Los médicos en las epidemias. Segundo Congreso Nacional de Historia de la Medicina Argentina. Córdoba, 21 al 24 de octubre de 1970.
- Scenna MA. Diario de la Gran Epidemia. Fiebre amarilla en Buenos Aires. Todo es Historia. 1967;8:9-27.
- Berruti R. Médicos que actuaron en la epidemia de fiebre amarilla de 1870. Segundo Congreso Nacional de Historia de la Medicina Argentina. Córdoba,

21 al 24 de octubre de 1970.

- La Femina Altieri AA. 1871: fiebre amarilla en Argentina. La Prensa Médica Argentina. 1982;69:37-42.
- Correo del día. Fiebre amarilla. La Prensa. Buenos Aires, 30 de marzo de 1870.
- Cignoli F. Farmacéuticos caídos durante la epidemia de fiebre amarilla del 71 en la Gran Aldea. Segundo Congreso Nacional de Historia de la Medicina Argentina. Córdoba, 21 al 24 de octubre de 1970.
- Hernández HH. Cuatro siglos de epidemias que asolaron Buenos Aires. Quirón. 1981;12(1,2).

# INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

## 1. INSTRUCCIONES GENERALES

Los manuscritos deberán enviarse en formato digital a: [rsp@msal.gov.ar](mailto:rsp@msal.gov.ar)

El texto debe presentarse sin interlineado, letra estilo Times New Roman, tamaño 12, en hoja A4, con márgenes de 2,5 cm y páginas numeradas consecutivamente. No se deben usar negritas, subrayado, viñetas ni margen justificado; letra itálica sólo para palabras en otro idioma. Las viñetas deben indicarse con guión medio.

Los autores deben identificarse de la siguiente manera: primer nombre, inicial del segundo (optativa) y apellido/s.

La responsabilidad por el contenido de los artículos es de los autores.

## 1.2. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Las referencias deben presentarse en superíndice, con números arábigos y en forma consecutiva según el orden en que aparecen en el texto. Las citas deberán incluirse al final del manuscrito, observando el orden y la numeración asignada en el texto.

El estilo podrá ser indistintamente el estándar ANSI, adaptado por la National Library of Medicine para sus bases de datos, o el de Vancouver. Consultar en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html)

Las citas de artículos aún no publicados deben identificarse con las leyendas "en prensa" u "observaciones no publicadas" y deben contar con la autorización de los autores.

Los títulos de las revistas deben abreviarse siguiendo el Index Medicus. Las revistas indexadas en Medline pueden consultarse en <http://www.nlm.nih.gov>. De no estar indexada se debe citar el nombre completo de la revista. Las referencias a "comunicaciones personales" deben evitarse por la imposibilidad de verificar la autenticidad del dato.

## 1.3. TABLAS

Las tablas deben presentarse en documento separado, numeradas y en orden consecutivo, indicando el lugar del texto al que corresponden.

El cuerpo de la tabla no debe contener líneas verticales. El título general se presentará fuera de la tabla y en la primera fila los títulos de cada columna (breves).

Las explicaciones deben colocarse al pie de la tabla, con signos específicos en el siguiente orden: \*, †, ‡, §, ||, ¶, \*\*, ††, ‡‡.

Los resultados cuantitativos deben incluir las medidas estadísticas obtenidas. Si la tabla contiene datos obtenidos de otra publicación, se debe indicar la fuente al pie de la misma.

## 1.4. FIGURAS Y FOTOGRAFÍAS

Los gráficos, figuras o fotografías deben presentarse en documento aparte, identificados con un título breve aparte, numerados y en orden consecutivo, indicando en el texto el lugar al que corresponden.

Los gráficos deben ser autoexplicativos y se presentarán en documento Excel, con las tablas de valores correspondientes, diseño en dos dimensiones, con sus ejes identificados con el nombre de la variable representada e indicando el "n" si corresponde.

Las letras, números y símbolos deben ser claros y de tamaño suficiente para permitir su lectura una vez que han sido reducidos.

Si fueran tomados de otra publicación, debe identificarse la fuente al pie de la imagen. En el epígrafe también se indicarán las fuentes de los datos utilizados, sean primarias o secundarias, y las referencias de los símbolos o abreviaturas.

Las fotografías deben tener una resolución mínima de 300 dpi. Si son de personas deben respetar los principios de privacidad o contar con autorización escrita para su publicación.

## 1.5. ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

Para evitar confusiones, se deben utilizar sólo abreviaturas estándares. La primera aparición en el texto debe indicar los términos completos, seguidos de la abreviatura entre paréntesis.

## 2. INSTRUCCIONES PARA ARTÍCULOS SOBRE INTERVENCIONES SANITARIAS, SALA DE SITUACIÓN Y REVISIONES

Los manuscritos de los dos primeros tipos de artículos deben tener una extensión máxima de 12.400 caracteres, incluido un copete de 400 caracteres después del título, y los de Revisiones de 16.000, en todos los casos contando espacios e incluyendo las referencias bibliográficas; y hasta 4 figuras, fotografías o tablas. Se sugiere seguir un orden narrativo conteniendo: introducción, desarrollo y conclusiones.

En la sección "Intervenciones Sanitarias" se presentan programas o planes sanitarios que: (a) hayan sido diseñados en base a evidencia científica; (b) propongan una estrategia innovadora; y/o (c) el impacto haya sido medido con criterio científico. En la sección "Revisiones" se presentan revisiones y/o actualizaciones acerca de un tema de interés para la salud pública, o informes ejecutivos de evaluaciones de tecnología de salud.

## 3. INSTRUCCIONES PARA AUTORES DE ARTÍCULOS ORIGINALES

La sección "Artículos Originales" está destinada a artículos de investigación originales sobre temas de salud pública. Todos los manuscritos serán sometidos a revisión por pares a doble ciego. El resultado de la evaluación tendrá carácter vinculante y será remitido a los autores para su revisión. Una vez aceptado el artículo para su publicación, el Editor se reserva el derecho a realizar modificaciones de estilo a fin de mejorar su comprensión pero sin afectar su contenido intelectual.

Los artículos deben ser inéditos y sus autores deberán informar si han sido presentados previamente en congresos u otros eventos científicos similares, o si han sido enviados para consideración de otra revista.

El manuscrito debe ir acompañado de una carta al editor con los datos del autor responsable y en la cual conste lo siguiente: posibles solapamientos con información previamente publicada, declaración de conflicto de intereses y de que todos los autores cumplen los criterios de autoría y aprueban la publicación del trabajo, datos del comité de ética de investigación que aprobó el proyecto (si corresponde) y número de registro de investigación otorgado por el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (RENIS) disponible en <https://sisa.msal.gov.ar/sisa/#sisa>. Sobre estos aspectos, el Editor adopta los requisitos establecidos por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). La versión en español de estos criterios puede consultarse en: [http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos\\_de\\_Uniformidad\\_2010.pdf](http://www.metodo.uab.cat/docs/Requisitos_de_Uniformidad_2010.pdf) La estructura general del manuscrito deberá respetar el formato IMRD: Introducción, Método, Resultados y Discusión. En esta última, se agregan secciones para las áreas de aplicación de los resultados (3.1.7; 3.1.8; 3.1.9).

El cuerpo del artículo no debe contener más de 23.000 caracteres, contando espacios, ni incluir más de 5 gráficos, figuras o tablas. La extensión máxima admitida para el resumen es de 1.500 caracteres con espacios incluidos y la de las Referencias Bibliográficas es de 5.000.

## 3.1. SECCIONES DEL MANUSCRITO

### 3.1.1. Portada

La portada debe remitirse como documento separado con la siguiente información:

- Título del artículo en español e inglés.
- El nombre de los autores en orden de prelación y la afiliación institucional.
- Autor responsable de la correspondencia con dirección de correo electrónico.
- Fuentes de financiamiento (becas, laboratorios, etc).
- Fecha de envío para publicación.
- Declaración de conflicto de intereses

### 3.1.2 Resumen y Palabras clave

En la segunda página, se incluirá el Resumen y las Palabras Clave en idiomas castellano e inglés (Abstract and Key words). El Resumen deberá contener la siguiente información: contexto o antecedentes del estudio, objetivos, procedimientos básicos (selección de sujetos, métodos de observación o medición, etc.), resultados relevantes con sus medidas estadísticas (si corresponde), el tipo de análisis y las principales conclusiones. Se observará el uso del tiempo pretérito en su redacción, especialmente al referirse a los resultados del trabajo. Al pie del resumen, se deben especificar entre 3 y 5 palabras clave que resuman los puntos principales de la información. Para los trabajos biomédicos, se recomienda utilizar términos de la lista de descriptores del Medical Subject Headings (MeSH) del Index Medicus. Los equivalentes en castellano pueden consultarse en: <http://decs.bvs.br/E/homepage.htm>

### 3.1.3. Introducción

En esta sección se recomienda presentar los antecedentes del estudio, la naturaleza, razón e importancia del problema o fenómeno bajo estudio.

En los estudios cualitativos, se recomienda incluir con subtítulos el marco teórico o conceptual que guía el estudio y explica cómo los autores posicionan al mismo dentro del conocimiento previo.

La Introducción también debe contener los propósitos, objetivos y las hipótesis o supuestos de trabajo.

### 3.1.4 Método

Debe contener la siguiente información, expuesta con precisión y claridad:

- Justificación del diseño elegido.
- Descripción de la población blanco, las unidades de análisis y del método de selección de las mismas, incluyendo los criterios de inclusión y exclusión. Se recomienda realizar una breve descripción de la población de donde se seleccionaron las unidades y del ámbito de estudio.
- Detalle de las variables y/o dimensiones bajo estudio y de cómo se operacionalizaron.
- Descripción de la técnica, instrumentos y/o procedimientos de recolección de la información, incluyendo referencias, antecedentes, descripción del uso o aplicación, alcances y limitaciones, ventajas y desventajas; y motivo de su elección, particularmente si se trata de procedimientos o instrumentos innovadores. Se deberán describir los medicamentos, sustancias químicas, dosis y vías de administración que se utilizaron, si corresponde.
- Análisis de los datos: se deben describir las pruebas estadísticas, los indicadores de medidas de error o incertidumbre (intervalos de confianza) y parámetros utilizados para el análisis de los datos. Se requiere también definir los términos estadísticos, abreviaturas y los símbolos utilizados, además de especificar el software utilizado.
- Debe redactarse en pretérito, ya que se describen elecciones metodológicas ya realizadas.
- Consideraciones éticas: se debe señalar si el estudio fue aprobado por un comité de ética de investigación en salud, si se obtuvo un consentimiento informado, si corresponde, y si se cumplieron los principios de la Declaración de Helsinki.
- Debe respetarse la confidencialidad de los sujetos participantes en todas las secciones del manuscrito.

### 3.1.5. Resultados

En esta sección se presentan los resultados obtenidos de la investigación, con una secuencia lógica en el texto y en las tablas o figuras. Los Requisitos Uniformes recomiendan que se comience con los hallazgos más importantes, sin duplicar la información entre las tablas o gráficos y el texto. Se trata de resaltar o resumir lo más relevante de las observaciones. Todo lo que se considere información secundaria puede presentarse en un apartado anexo, para no interrumpir la continuidad de la lectura. Deberá redactarse en pretérito, ya que se describen los hallazgos realizados.

### 3.1.6. Discusión

En este apartado se describe la interpretación de los datos y las conclusiones que se infieren de ellos, especificando su relación con los objetivos.

Las conclusiones deben estar directamente relacionadas con los datos obtenidos y se deben evitar afirmaciones que no se desprendan directamente de éstos.

Se recomienda presentar los hallazgos más importantes y ofrecer explicaciones posibles para ellos, exponiendo los alcances y las limitaciones de tales explicaciones y comparando estos resultados con los obtenidos en otros estudios similares.

3.1.7. Relevancia para políticas e intervenciones sanitarias  
Es el conjunto de recomendaciones que surgen de los resultados de la investigación y que podrían mejorar las prácticas, intervenciones y políticas sanitarias. Se deben considerar los límites para la generalización de los resultados, según los distintos contextos socioculturales.

3.1.8. Relevancia para la formación de recursos humanos en salud  
Es una discusión de cómo los conceptos y resultados más importantes del artículo pueden ser enseñados o transmitidos de manera efectiva en los ámbitos pertinentes, por ejemplo, escuelas de salud pública, instituciones académicas o sociedades científicas, servicios de salud, etc.

3.1.9. Relevancia para la investigación en salud  
Es una propuesta de investigaciones adicionales que podrían complementar los hallazgos obtenidos. Esto implica que otros investigadores podrían contactar al autor responsable para proponer estudios colaborativos.





Ministerio de  
**Salud**  
Presidencia de la Nación

REVISTA ARGENTINA DE SALUD PÚBLICA

Ministerio de Salud de la Nación

Av. 9 de julio 1925. C1073ABA, Buenos Aires, Argentina

[www.msal.gov.ar](http://www.msal.gov.ar)

