

Revista Argentina de Salud Pública

ISSN 1852-8724 - impreso
ISSN 1853-810X - en línea

Vol. 4 - N° 14
Marzo 2013
Buenos Aires, Argentina

UNA PUBLICACIÓN DEL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACIÓN



La hipertensión arterial y el consumo de sal son importantes factores de riesgo para las Enfermedades No Transmisibles

ARTÍCULOS ORIGINALES

Determinación de metas de factores de riesgo para enfermedades no transmisibles para 2016

Jonatan Konfino, Eugenio Martínez, Daniel Ferrante, Raúl Mejía

Seroprevalencia de anticuerpos contra dengue luego de una epidemia, en niños de uno a nueve años, Aguilares, Tucumán, 2009

Félix A. Ramírez, Romina Cuezzo, Elena B. Sarrouf, Fernando A. Hilal, Gabriela Alcaraz, Raquel Núñez Mirad, Alejandra Morales, Delia Enría, Cintia Fabbri, Susana Caillou, Horacio Echenique, Isolina Flores, Rogelio Calli Flores

Antivenenos ofídicos: Comparación del desempeño de dos métodos de obtención

Lucía Ávila, María De Marco, Matías Fingeremann, Guillermo Temprano, Rubén Jácono, Christian Dokmetjian, Osvaldo Cascone

Análisis de la mortalidad en enfermedades hematológicas malignas en pediatría en hospitales públicos de Argentina

María Felice, Verónica Díaz, Vanina Livio, Mercedes García Domínguez, Liliana Franco, Eugenia Ensabella Ramos, Juan Chain

PUBLICACIÓN INDIZADA EN:



latindex



Ministerio de
Salud
Presidencia de la Nación



Revista Argentina de Salud Pública

Vol. 4 - N° 14 - Marzo 2013

Publicación trimestral

ISSN 1852-8724 - impreso

ISSN 1853-810X - en línea

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
Web: www.saludinvestiga.org.ar
Correo electrónico: rasp@msal.gov.ar

CONSEJO ASESOR

Ministerio de Salud de la Nación: Dr. Raúl Penna, Dr. Daniel Yedlin, Dr. Gabriel Yedlin, Dr. Máximo Diosque, Dr. Eduardo Bustos Villar, Cdor. Eduardo Garvich, Dra. Silvia Pérez, Dr. Guillermo González Prieto, Dr. Andrés Leibovich, Dra. Marina Kosacoff, Dr. Javier Osatnik, Valeria Zapasochny, 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.** Dr. Juan Carlos O'Donnell. **Fundación Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan.** Lic. Silvina Ramos. **Centro de Estudios de Estado y Sociedad.** Dr. Pedro Cahn. **Fundación Huésped.** Dr. Daniel Stambouliau. **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.** 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 Belloso. **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 Favaloro.** 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.** María Gracia Caletti. **Hospital de Pediatría "Dr. J. P. Garrahan".** Haroldo Capurro. **Centro Rosarino de Estudios Perinatales.** 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.** Daniel Ferrante. **MSN.** Liliána 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.** Oscar Ianovsky. **Hospital "Ramos Mejía".** Jonatan Konfino. **MNS.** Ana Lia Kornblit. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Pedro Kremer. **MSN.** Isabel Kurlat. **MSN.** Manuel Lago. **Hospital "Ramos Mejía".** 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.** 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.** Susana Murillo. **UBA.** Pablo Orellano. **MSN.** Alejandra Pantelides. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Mario Pecheny. **Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas.** Virgilio Petrunaro. **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.** 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 Stolkiner. **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. **MNS.** Carla Vizzotti. **MSN.** Silvana Weller. **MSN.** Jorge Zazur. **MSN.**

Foto de tapa: Mariano Mascotto. Coordinación General de Información Pública y Comunicación. Ministerio de Salud de la Nación

SUMARIO

Revista Argentina de Salud Pública

Vol. 4 - Nº 14 - Marzo 2013 - Publicación trimestral

ISSN 1852-8724 - impreso

ISSN 1853-810X - en línea

EDITORIAL	5	REVISIONES	32
SALUD EN TODAS LAS POLÍTICAS		APORTES Y CONSIDERACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS LINFOTRÓPICOS T HUMANOS TIPO 1 Y 2 EN ARGENTINA	
Abraam Sonis		Mirna Biglione, Carolina Berini	
FÉ DE ERRATAS	5	REVISIONES	38
ARTÍCULO ORIGINAL	6	EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A RADIACIONES ULTRAVIOLETAS PROVENIENTES DE CAMAS SOLARES Y EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PIEL. INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA	
DETERMINACIÓN DE METAS DE FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES PARA 2016		Giselle Balaciano, Victoria Wurcel, Analía Amarilla, Verónica Sanguine	
Jonatan Konfino, Eugenio Martínez, Daniel Ferrante, Raúl Mejía		INTERVENCIONES SANITARIAS	44
ARTÍCULO ORIGINAL	12	VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: RESULTADOS A UN AÑO DE SU INCORPORACIÓN AL CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN	
ANTIVENENOS OFÍDICOS: COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO DE DOS MÉTODOS DE OBTENCIÓN		Nathalia Katz, Alejandra Gaiano, María Pérez Carrega, Carla Vizzotti	
Lucía Ávila, María De Marco, Matías Fingeremann, Guillermo Temprano, Rubén Iácono, Christian Dokmetjian, Osvaldo Cascone		HITOS Y PROTAGONISTAS	47
ARTÍCULO ORIGINAL	18	ARTURO OÑATIVIA, SANITARISTA DE FUSTE	
SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA DENGUE EN NIÑOS DE UNO A NUEVE AÑOS LUEGO DE UNA EPIDEMIA, AGUILARES, TUCUMÁN, 2009		Federico Pérgola	
Félix A. Ramírez, Romina Cuezco, Elena B. Sarrouf, Fernando A. Hilal, Gabriela Alcaraz, Raquel Núñez Mrad, Alejandra Morales, Delia Enría, Cintia Fabbri, Susana Caillou, Horacio Echenique, Isolina Flores, Rogelio Calli Flores		SALUD INVESTIGA	49
ARTÍCULO ORIGINAL	23	REGISTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD	
ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS MALIGNAS EN PEDIATRÍA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE ARGENTINA		Carolina O'Donnell, Marina Delfino	
María Felice, Verónica Díaz, Vanina Livio, Mercedes García Dominguez, Liliana Franco, Eugenia Ensabella Ramos, Juan Chaín		INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES	50

EDITORIAL

¿FONDO INTERNACIONAL PARA INVESTIGACIONES?

La investigación en salud financiada con fondos públicos, mecanismos del mercado y donaciones (tal como se la observa hoy) no ha conseguido responder a las necesidades de los países, a pesar de los ingentes esfuerzos realizados por los diversos sectores involucrados. El fenómeno, que se manifiesta tanto en los países desarrollados como en los menos favorecidos, comprende no sólo la generación de nuevos conocimientos, sino también su aplicación en la práctica médico-sanitaria.

A partir de esta convicción, el Comité de Expertos en Investigación y Desarrollo de la Organización Mundial de la Salud (OMS) reunido en abril de 2012 señaló la necesidad de reformular el problema. Propuso crear una estructura única global (es decir, mundial), que involucre a todos los países y permita lograr avances en materia de salud.

La Asamblea de la OMS adoptó esta recomendación y declaró que la investigación y el desarrollo en salud eran un bien público global. Para profundizar el tema, designó un grupo de expertos que se reunieron en octubre de 2012 con el auspicio del *Global Health Institute* de la Universidad de Harvard, a fin de delinear los aspectos organizativos de la iniciativa y concretar la idea.

Este grupo de trabajo definió cuáles serían las funciones básicas del superorganismo: monitorear, coordinar y financiar las investigaciones, su desarrollo y su aplicación, para responder a las prioridades de salud y atención en cada uno de los países según las necesidades de la población. El objetivo consiste en establecer nada más ni nada menos que una estructura única mundial, dirigida a promover las investigaciones en salud y la aplicación de sus resultados de acuerdo con los requisitos locales. Como punto de partida se debería apuntar a crear un observatorio *ad hoc* según un prototipo único, capaz de obtener una visión

adecuada de los problemas en cada país y en función de sus características. Así, se facilitaría el monitoreo de las actividades, la coordinación de los diferentes proyectos y la maximización de los recursos.

Desde luego, esta visión obliga a comprometer todas las instancias (públicas, privadas y de fundaciones) en una estructura común, destinada a optimizar la inversión de los fondos y su gestión. El grupo de trabajo realizó un amplio debate con el propósito de determinar la mejor organización e implementación del proyecto. Dentro de este marco, evaluó las ventajas y desventajas de dos posibles estructuras: un organismo central único (que podría ser la OMS) o una red integrada por diversos organismos ya existentes.

Sobre la base de este informe del Comité de Expertos, prosiguen ahora en Ginebra las conversaciones dirigidas a implementar el proyecto en los próximos años. Por supuesto, no se trata de un emprendimiento simple, sino de un cambio profundo que pone en juego la esencia misma de la organización y el financiamiento de la investigación en salud. Para observar resultados sustanciales, se requiere una concreción cautelosa, paulatina y de largo plazo, apoyada tanto desde la cúpula como desde la base de cada país. Sin embargo, aun cuando esta perspectiva sea concebida como un horizonte de acceso gradual, la situación exige un punto de partida concreto y una ejecución inmediata. Para avanzar en esa dirección, es necesario coordinar las investigaciones a nivel nacional y con los países vecinos, a fin de racionalizar y optimizar los esfuerzos y recursos.

Acad. Dr. Abraam Sonis

Director Científico

Revista Argentina de Salud Pública

FE DE ERRATAS RASP Nº 13

En el artículo original Transmisión congénita de la enfermedad de Chagas en el departamento de San Fernando, Provincia del Chaco, cuyo autores son Genero S. y col, en la Figura 2 –Indicadores de niños nacidos de madres infectadas con *T. cruzi* y sus hermanos (n=71)-, ubicada en página 21, donde dice “No”, debió decir “Sí”, y donde dice “Sí”, debió decir “No”. Asimismo, en el mismo artículo, en la Tabla 1 -Proporción de infección por *T. cruzi*

entre hijos nacidos de madres infectadas con el parásito (n=71)-, ubicada en la página 22, en el título de la tercer columna donde dice “Negativo” debió decir “Positivo”.

La versión corregida de ambos elementos gráficos puede ser consultada en el siguiente enlace correspondiente a la edición electrónica de la revista: <http://www.saludinvestiga.org.ar/rasp/articulos/volumen13/19-23.pdf>

ARTÍCULOS ORIGINALES

DETERMINACIÓN DE METAS DE FACTORES DE RIESGO PARA ENFERMEDADES NO TRANSMISIBLES PARA 2016

Assessment of Goals on Non-Communicable Disease Risk Factors for 2016

Jonatan Konfino,¹ Eugenio Martínez,² Daniel Ferrante,¹ Raúl Mejía³

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Para fijar las metas en salud pública, es aconsejable utilizar un procedimiento científico riguroso que contemple el uso de toda la evidencia epidemiológica disponible. OBJETIVOS: Proyectar la evolución de los factores de riesgo para enfermedades no transmisibles y el potencial impacto de distintas intervenciones poblacionales sobre su prevalencia. MÉTODOS: Se utilizó el software STELLA® para proyectar la evolución de la prevalencia de los factores de riesgo en un escenario basal (sin intervención) y se modelaron los efectos que podrían tener distintas intervenciones para determinar su impacto. RESULTADOS: Según las estimaciones para 2016, la prevalencia de tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad e inactividad física será de 24,9%, 35,7%, 31,1%, 11,7%, 22,8% y 65,0% respectivamente, en caso de mantenerse la tendencia actual. Sin embargo, la implementación de intervenciones poblacionales podría revertir esta tendencia y reducir las prevalencias a 22,1%, 31,7%, 27,6%, 10,6%, 20,2% y 60,0% respectivamente. CONCLUSIONES: Aunque se espera un aumento en los factores de riesgo, la implementación de intervenciones poblacionales podría disminuir la carga de las enfermedades no transmisibles en Argentina.

ABSTRACT. *INTRODUCTION: The setting of public health targets should use a strict scientific procedure which includes all the epidemiological evidence available. OBJECTIVES: To project the evolution of non-communicable disease risk factors and the potential impact of different population-based interventions. METHODS: The STELLA® software was used to project the risk factor prevalence both without interventions and with the possible effect of different interventions. RESULTS: According to the estimates for 2016, the rates of smoking, hypertension, hypercholesterolemia, diabetes, obesity and physical inactivity will be 24.9%, 35.7%, 31.1%, 11.7%, 22.8% and 65.0% respectively if the current trend is not changed. However, if population-based interventions were implemented, these rates could be reduced to 22.1%, 31.7%, 27.6%, 10.6%, 20.2%, and 60.0%, respectively. CONCLUSIONS: Although a higher risk factor prevalence is expected to occur, the implementation of population-based interventions could decrease the burden of non-communicable diseases in Argentina.*

PALABRAS CLAVE: Metas - Factores de riesgo - Enfermedades no transmisibles

KEY WORDS: Targets - Risk factors - Non-communicable diseases

¹ Ministerio de Salud de la Nación

² Universidad Nacional de Salta

³ Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES)

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Beca "Carrillo-Oñativia", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación y beca para el proyecto Tobacco Control Research and Training in South America, National Institutes of Health, Fogarty International Center

FECHA DE RECEPCIÓN: 19 de septiembre de 2012

FECHA DE ACEPTACIÓN: 3 de diciembre de 2012

CORRESPONDENCIA A: Jonatan Konfino
Correo electrónico: jkonfino@gmail.com

INTRODUCCIÓN

El establecimiento de metas constituye un desafío para la salud pública, ya que implica acordar objetivos comunes que luego deberán cumplir (o intentar cumplir) organismos y jurisdicciones con realidades y recursos disímiles. Por ello, es aconsejable utilizar un procedimiento científico riguroso, que contemple el uso de toda la evidencia epidemiológica disponible.

A partir de la reunión de alto nivel de las Naciones Unidas sobre enfermedades no transmisibles (ENT), se establecieron metas mundiales para su control, que consisten en reducir la mortalidad por enfermedades cardiovasculares, diabetes, cáncer y enfermedades respiratorias, además de la prevalencia de hipertensión arterial, tabaquismo, consumo de sal e inactividad física.¹ En 2010 el Ministerio de Salud de la Nación Argentina elaboró el Plan Federal de Salud (2010-2016),² que fijó metas para distintas áreas, entre ellas la de ENT. Sin embargo, en algunos casos, la determinación de los objetivos no utilizó toda la evidencia disponible en relación

con los aspectos demográficos y el potencial impacto de las intervenciones.

Conforme a lo demostrado por diferentes iniciativas, los procesos de determinación de metas deben incorporar, por un lado, una metodología rigurosa y, por el otro, la participación de decisores para lograr una mejor planificación, un mayor compromiso de los actores y un desarrollo adecuado de herramientas para el monitoreo y evaluación del progreso hacia esas metas. Experiencias como la de Healthy People 2010 (Estados Unidos)³ y el programa STOP TB de la Organización Mundial de la Salud⁴ han evidenciado que, para lograr éxitos programáticos, es necesario elaborar metas realistas, establecidas a partir de metodologías que incorporen información epidemiológica, calculen el efecto de las intervenciones actuales y futuras, y cuenten con el compromiso de los decisores.

El acceso actual a la información epidemiológica relevante, sumado a las fuentes ya existentes, ofrece una oportunidad única para proponer esta iniciativa e incorporar toda la evidencia disponible en la determinación de metas para ENT.

El objetivo del presente estudio fue proyectar la evolución de la prevalencia de los principales factores de riesgo para ENT entre 2010 y 2016, calculando el efecto de las políticas implementadas en dicho período.

MÉTODOS

Se realizó una rigurosa búsqueda bibliográfica de la efectividad de las intervenciones poblacionales sobre tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, obesidad, diabetes e inactividad física. La tarea se llevó a cabo en Medline y Scielo, en la base de datos de Cochrane y en la página web www.thecommunityguide.org, que depende de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de los Estados Unidos y se encarga de identificar revisiones sobre la utilidad de las intervenciones poblacionales. Además, se contactó a expertos en la materia para una eventual sugerencia de bibliografía. Una vez identificadas las intervenciones poblacionales y su efectividad, se procedió a modelar el impacto generado en los factores de riesgo mencionados. (ver Tabla 1)

Los métodos utilizados para llevar a cabo el análisis se apoyaron en el desarrollo de modelos de dinámica de sistemas (DS),¹⁷ que permitieron estimar y proyectar las tasas de prevalencias de los factores de riesgos descriptos, tanto en los escenarios basales como con las intervenciones propuestas. Para esta tarea se utilizó el software STELLA®, un paquete computacional diseñado para modelar de forma flexible los sistemas y su dinámica. El programa utiliza un conjunto interrelacionado de ecuaciones diferenciales, que capturan las relaciones causales y las evoluciones de las principales variables en el tiempo.¹⁸ Además, a fin de evaluar la viabilidad de las intervenciones sugeridas para alcanzar las metas, se realizaron entrevistas en profundidad a informantes jurisdiccionales clave, que participaron en noviembre de 2011 de la 3ª Jornada Nacional de Vigilancia, Prevención y Control de Enfermedades Crónicas No Transmisibles.¹⁹

El diseño de los modelos en DS se basa en definir un

conjunto de variables y parámetros, sus interrelaciones y la retroalimentación de refuerzo o de equilibrio que se genera en el sistema, y que es la fuente principal de su dinámica. La modelación y evolución temporal de DS se producen a través de un proceso de múltiples iteraciones (simulación), que parten de un grupo de valores iniciales asignados a las variables y a los parámetros constantes. Esta modelación de DS fue la utilizada para proyectar las prevalencias de tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes, obesidad e inactividad física.

PROYECCIÓN DE LA PREVALENCIA DE LOS FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

Las estimaciones se realizaron para un caso base o *statu quo*, donde se calculó la situación basal (sin intervenciones sanitarias) para cada factor de riesgo. Luego se efectuaron las proyecciones, incorporando a la modelación la implementación de políticas descriptas en la Tabla 1.

Para cada factor de riesgo se siguieron las mismas etapas del modelado: realización del correspondiente diagrama causal, análisis de la estructura del conjunto de ecuaciones diferenciales y algebraicas, carga de información de los valores iniciales de variables y parámetros, calibración del modelo, validación del modelo, obtención de los resultados del caso base y obtención de los resultados tras aplicar las políticas de intervención.

Las proyecciones partieron de 2005: incorporaron los datos de la Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo (ENFR) 2005,²⁰ los de la Segunda ENFR 2009²¹ y estimaron las prevalencias hasta 2016. Se siguió la metodología propuesta por Sterman²² para elegir el método de resolución del sistema de ecuaciones diferenciales ordinarias, llamado integración numérica. Debido a la forma en que se diseñaron las intervenciones de políticas (como función continua dependiente del tiempo), el presente modelo utilizó el método de integración de Euler.

Un factor tenido en cuenta fue el tamaño del paso (*delta t*), que marca la separación de dos iteraciones consecutivas de la simulación. Este parámetro debe ser calibrado de forma adecuada a través de un análisis de sensibilidad, que consiste en elegir un tamaño de paso grande y observar los resultados, luego dividirlo por dos y simular nuevamente el modelo para comparar con el paso anterior, y así sucesivamente hasta observar que los resultados no difieren de manera significativa. Cuando esto ocurre, se toma el valor en cuestión como el adecuado al modelo. Para este caso, el *delta t* seleccionado fue de 0,5, aunque sólo se hayan reportado los valores anuales correspondientes. Por otro lado, todos los modelos de DS fueron calibrados para 2005 y se utilizó la información de la ENFR 2009²¹ a fines de su validación.

Además de los datos epidemiológicos sobre prevalencias de factores de riesgo obtenidos de las ENFR 2005 y 2009, se incorporó información sobre mortalidad de las estadísticas vitales del Ministerio de Salud²³ y registros demográficos del Censo 2010.²⁴ Por otra parte, se recurrió a evidencia

TABLA 1. Intervenciones propuestas sobre los factores de riesgo.

Factor de riesgo	Intervención	Descripción	Tamaño de efecto	Aclaración	Ref.
Tabaquismo	Ley de tabaco n° 26687 ⁵	Ambientes 100% libres de humo	Disminución del 60% en la exposición a HTA*	Se incorporaron las tres intervenciones	6
		Advertencias sanitarias	Disminución del 9% en el consumo de cigarrillos	en el mismo modelo, de manera sucesiva	7
		Prohibición de la publicidad, promoción y patrocinio	Disminución del 0,6% en el consumo de cigarrillos		8
	Aumento del precio	Aumento del 100% en el precio del paquete	Disminución del 31% en el consumo de cigarrillos		9
Hipertensión arterial	Estrategia "Menos Sal, Más Vida" ¹⁰	Reducción de 3 g diarios en el consumo de sal	Disminución de 3,6 mmHg en la TAS† en hipertensos y mayores de 65 años	Se reporta un efecto de 3,6-5,6 para un grupo y de 1,8-3,5 para el otro.	11
			Disminución de 1,8 mmHg en la TAS en el resto de la población	De manera conservadora, se tomaron los valores más bajos.	11
Hipercolesterolemia	Argentina Libre de Grasas Trans 2014 ¹²	Reemplazo de grasas trans por ácidos grasos monoinsaturados	Disminución de 5,13 mg% de LDL‡	Se calculó el efecto considerando un reemplazo de 7,5% de los ácidos grasos con disposición trans por ácidos grasos poliinsaturados.	13
			Aumento de 1,35 mg% de HDL§		13
Diabetes	Programa de diabetes y educación para el autocuidado	Manejo de casos y enfermedad	Mejora en controles glucémicos		14
Obesidad	Intervenciones conductuales	Campañas comunicacionales y generación de ambientes laborales activos	Reducción del tiempo de inactividad física y modificación de conductas sedentarias		15
Actividad física	Campañas comunicacionales	Campañas en distintos medios a nivel local	Aumento de 4,2% en la población que se reportó físicamente activa		16
	Soporte social	Generar ámbitos para realizar actividad física	Aumento de 44,2% en el tiempo dedicado a la actividad física	Incluye intervenciones comunitarias, en lugares de trabajo y/o universidades	16
	Educación física en las escuelas	Aumentar y fortalecer la importancia de la educación física en las escuelas	Mayores niveles de educación física en niños y adolescentes		16

*HTA: hipertensión arterial; †TAS: tensión arterial sistólica; ‡LDL: colesterol de baja densidad; §HDL: colesterol de alta densidad
Fuente: Elaboración propia.

científica adicional para complementar la información de acuerdo con las particularidades de los modelos de cada factor. Para el tabaquismo, se asumió que los fumadores tenían un riesgo relativo de morir de 2 y los ex fumadores, de 1,2.²⁵ Se calculó la tasa de cesación a partir de los datos de la ENFR 2009, que equivalía al 4%, y se consideró una recaída del 1,5%.²⁶

RESULTADOS

Proyectando la evolución de la prevalencia de los principales factores de riesgo, se espera un aumento en la tendencia a desarrollar enfermedades cardiovasculares y una mayor carga asociada a ellas (ver Tabla 2).

De acuerdo con las estimaciones, los valores de 2016 mostrarían importantes diferencias según el escenario (sin

intervenciones o con ellas). La prevalencia de tabaquismo sería del 24,9%. En caso de reglamentarse e implementarse adecuadamente la Ley Nacional de Control de Tabaco,⁵ el valor podría reducirse a 22,1% (Figura 1A). Si se mantuvieran las políticas actuales, la prevalencia de hipertensión arterial ascendería a 35,7%; con la implementación del programa Menos Sal, Más Vida¹⁰, la tasa disminuiría a 31,7% (Figura 1B). Sin intervenciones específicas, la prevalencia de hipercolesterolemia se ubicaría en un 31,1%; con la implementación de la campaña Argentina Libre de Grasas Trans 2014,¹² el nivel bajaría al 27,6% (Figura 1C). El porcentaje estimado para la diabetes sería de 11,7% con las políticas actuales, pero se reduciría a 10,6% en caso de fortalecerse los programas destinados a la prevención y al control de la enfermedad¹⁴ (Figura 1D). La prevalencia de obesidad alcanzaría un 22,8%, aunque una intervención sobre dicho factor de riesgo disminuiría el valor a 20,2% (Figura 1E). Los niveles de inactividad física llegarían al 65,0% en 2016; en caso de llevarse a cabo las estrategias de intervención propuestas a través del soporte social y la comunicación masiva a nivel local,¹⁶ el porcentaje sería del 60,1% (Figura 1F).

DISCUSIÓN

Para 2016, se espera un aumento de los factores de riesgo de ENT y un consecuente impacto sobre la morbilidad y

mortalidad cardiovascular, que también se reflejaría en una mayor incidencia de infartos de miocardio y accidentes cerebrovasculares. Sin embargo, en caso de implementarse las estrategias enunciadas para la promoción de la salud y el control de ENT, podría lograrse un impacto positivo sobre esta epidemia. Esto permitiría disminuir (o estabilizar) las prevalencias de los factores de riesgo.

La utilización de estos modelos de predicción poblacional podría ayudar a establecer metas realistas, basadas en la mejor evidencia epidemiológica disponible, los datos demográficos, la información sobre la efectividad de las distintas intervenciones y la factibilidad de su implementación. Además, la determinación de metas con la participación de decisores locales, regionales y provinciales constituiría un insumo útil para planificar acciones de promoción de la salud y control de factores de riesgo en cada nivel, considerando así la gran variabilidad de los lugares y los perfiles epidemiológicos disímiles.

Este proceso de formulación de metas en salud podría constituir una herramienta de abogacía útil para promover intervenciones poblacionales destinadas a revertir la epidemia de las ENT. En tal sentido, el fortalecimiento de las estrategias permitirá acercarse a los objetivos.

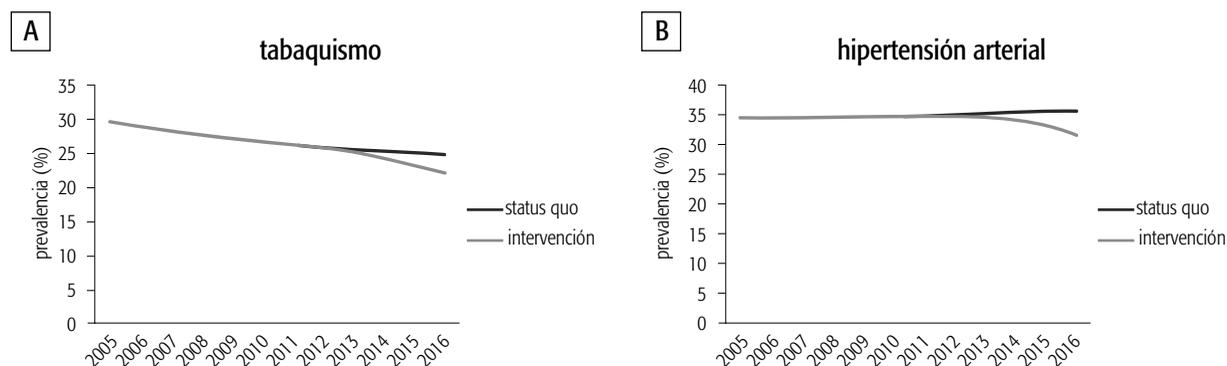
El mecanismo en cuestión tiene algunas limitaciones. En primer lugar, aunque los datos incorporados al modelo provienen de fuentes muy confiables (por ejemplo, Censo

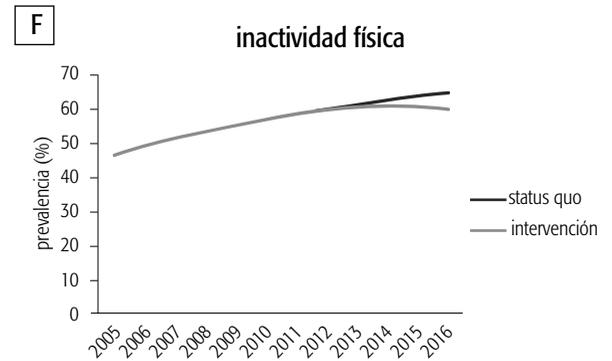
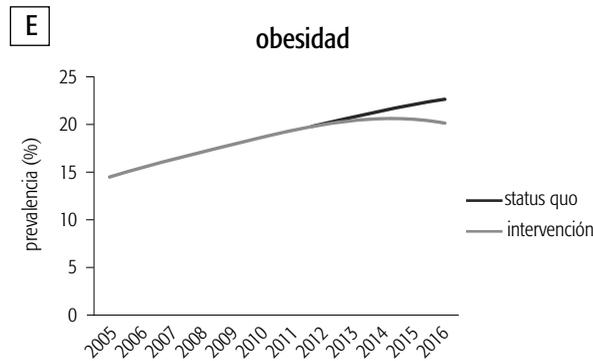
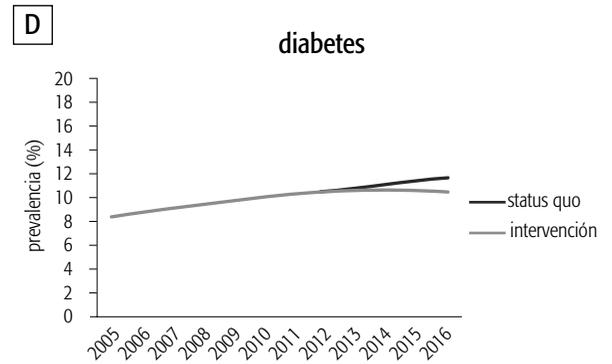
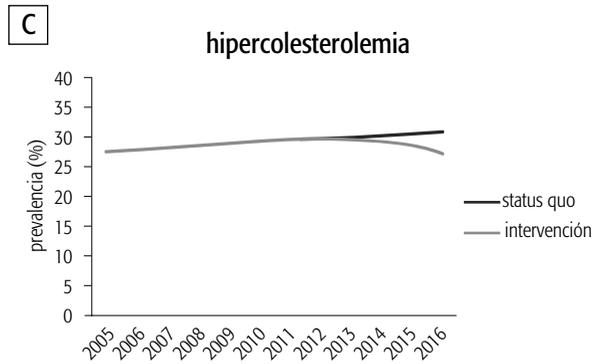
TABLA 2. Prevalencias de factores de riesgo esperadas para 2016: escenario basal y con intervención.

Factores de riesgo	Proyección con las condiciones actuales	Proyección con intervenciones propuestas	Diferencia
Tabaquismo	24,9%	22,1%	2,7%
Hipertensión arterial	35,7%	31,7%	4,0%
Hipercolesterolemia	31,1%	27,6%	3,5%
Diabetes	11,7%	10,6%	1,1%
Obesidad	22,8%	20,2%	2,6%
Inactividad física	65,0%	60,1%	4,9%

Fuente: Elaboración propia.

FIGURA 1. Prevalencias de tabaquismo (A), hipertensión arterial (B), hipercolesterolemia (C), diabetes (D), obesidad (E) e inactividad física (F): escenario basal (*status quo*) y con intervención (intervención).





Fuente: Elaboración propia.

2010 y ENFR), no se cuenta con demasiadas estimaciones en el tiempo para proyectar con mayor robustez la evolución de la prevalencia de algunos factores de riesgo. Por otro lado, es escasa la evidencia científica referida a la efectividad de las intervenciones poblacionales en materia de factores de riesgo, especialmente en lo que respecta a diabetes, obesidad e inactividad física. Además, sería deseable contar con evidencias locales sobre esa efectividad. Por último, pese a no poder proyectarse metas provinciales (por la falta de actividades específicas llevadas a cabo por los organismos locales), las entrevistas con los respectivos representantes permitieron analizar la viabilidad de las intervenciones propuestas para los factores de riesgo. Cabe destacar el papel fundamental de los referentes locales, no sólo para fortalecer e implementar las medidas nacionales, sino también para desarrollar políticas adaptadas a cada realidad.

En conclusión, esta aproximación al desarrollo de metas es novedosa en el ámbito de la salud pública en Argentina. Aunque se trató de una revisión relacionada con ENT, sería deseable extender la metodología a otras áreas del Ministerio de Salud de la Nación y a sus contrapartidas provinciales, a fin de fijar objetivos basados en la mejor evidencia disponible. La metodología de estimación de metas podría ser una herramienta capaz de mejorar la planificación, el diseño, la evaluación y el monitoreo de intervenciones.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

La incorporación formal de toda la evidencia epidemiológica

accesible al momento de establecer metas en salud constituye un cambio de paradigma, que debe ser considerado para generar objetivos más cercanos a la propia realidad. A su vez, es necesario sopesar las intervenciones disponibles, factibles y planificadas en un futuro cercano para lograr las metas propuestas. Esto permite identificar los indicadores de proceso, que resultan herramientas indispensables para evaluar las políticas ejecutadas adecuadamente, evitando que el alcance o no del objetivo establecido sea considerado el único criterio de éxito.

RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

La determinación de metas por medio de la mejor evidencia epidemiológica disponible requiere programas y modelos poblacionales que deberían ser conocidos y utilizados por el personal del sector involucrado.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

La determinación de metas basadas en la evidencia requiere incorporar múltiples datos epidemiológicos y poblacionales, que deberían estar disponibles y ser ajustados a las realidades locales. Dentro de este proceso, resulta clave asegurar la generación y el acceso a esa información, en especial sobre morbilidad y letalidad de casos.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Monitoring Framework and Targets for the Prevention and Control of NCDs. World Health Organization. 2012.
- ² Plan Federal de Salud 2010-2016. Ministerio de Salud de la Nación. 2010.
- ³ Sondik EJ, Huang DT, Klein RJ, Satcher D. Progress Toward the Healthy People 2010 Goals and Objectives. *Annu Rev Public Health.* 2010;31:271-81.
- ⁴ Dye C, Maher D, Weil D, Espinal M, Raviglione M. Targets for Global Tuberculosis Control. *Int J Tuberc Lung Dis.* 2006;10(4):460-2.
- ⁵ Promulgación de la ley 26687 de control de tabaco. Poder Ejecutivo Nacional. 2011. [Disponible en: <http://www.iurislex.com.ar/2011/06/14/ley-26687.html>]. [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ⁶ Callinan JE, Clarke A, Doherty K, Kelleher C. Legislative Smoking Bans for Reducing Secondhand Smoke Exposure, Smoking Prevalence and Tobacco Consumption. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD005992.
- ⁷ Gospodinov N, Irvine IJ. Global Health Warnings on Tobacco Packaging: Evidence from the Canadian Experiment. *Journal of Economic Analysis & Policy.* 2004;4(1):30.
- ⁸ Zaza SBP, Harris KW (ed.). *The Guide to Community Preventive Services: What Works to Promote Health?* Atlanta, GA: Oxford University Press; 2005.
- ⁹ Martínez E, Mejía R, Pérez-Stable E. Elasticity of Cigarette Demand in Argentina: An Empirical Analysis Using Vector Error-Correction Model. Trabajo no publicado.
- ¹⁰ Iniciativa Menos Sal, Más Vida. Ministerio de Salud de la Nación. 2011. [Disponible en: <http://msal.gov.ar/ent/MenosSalMasVida/MenosSalMasVida.aspx>]. [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ¹¹ He FJ, MacGregor GA. Effect of Longer-Term Modest Salt Reduction on Blood Pressure. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3) CD004937.
- ¹² Campaña Argentina 2014 Libre de Grasas Trans. Ministerio de Salud de la Nación. 2011. [Disponible en: http://msal.gov.ar/ent/GT/Grasas_Trans.aspx]. [Último acceso: 11 de mayo de 2012].
- ¹³ Mozaffarian D, Clarke R. Quantitative Effects on Cardiovascular Risk Factors and Coronary Heart Disease Risk of Replacing Partially Hydrogenated Vegetable Oils with other Fats and Oils. *European Journal of Clinical Nutrition.* 2009;63:S22-S33.
- ¹⁴ The Guide to Community Preventive Services. The Community Guide. Diabetes Prevention and Control. 2012. [Disponible en: <http://www.thecommunityguide.org/diabetes/index.html>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ¹⁵ The Guide to Community Preventive Services. The Community Guide. Obesity Prevention and Control. 2012. [Disponible en: <http://www.thecommunityguide.org/obesity/index.html>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ¹⁶ The Guide to Community Preventive Services. The Community Guide. Promoting Physical Activity. 2012. [Disponible en: <http://www.thecommunityguide.org/pa/index.html>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ¹⁷ Homer JB, Hirsch GB. System Dynamics Modeling for Public Health: Background and Opportunities. *Am J Public Health.* 2006;96(3):452-8.
- ¹⁸ Isee Systems. Stella. 2012. [Disponible en: <http://www.iseesystems.com/software/education/stellasoftware.aspx>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ¹⁹ 3º Jornada Nacional de Vigilancia, Prevención y Control de Enfermedades Crónicas no Transmisibles (ENT). Ministerio de Salud de la Nación. 2012. [Disponible en: <http://msal.gov.ar/ent/Noticia11.aspx?newsId=11>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ²⁰ Primera Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2006.
- ²¹ Segunda Encuesta Nacional de Factores de Riesgo para Enfermedades No Transmisibles. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación; 2011.
- ²² Sterman J. *Business Dynamics: Systems Thinking and Modeling for a Complex World.* Boston: Irwin/McGraw-Hill; 2000.
- ²³ Estadísticas vitales. Información básica año 2008. Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación. [Disponible en: <http://www.deis.gov.ar/publicaciones/archivos/Serie5Nro52.pdf/>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ²⁴ Sistema Estadístico Nacional. Censo 2010. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. [Disponible en: <http://www.censo2010.indec.gov.ar/>] [Último acceso: 23 de noviembre de 2012].
- ²⁵ Vollset SE, Tverdal A, Gjessing HK. Smoking and Deaths between 40 and 70 Years of Age in Women and Men. *Ann Intern Med.* 2006;144(6):381-9.
- ²⁶ Krall EA, Garvey AJ, García RI. Smoking Relapse after 2 Years of Abstinence: Findings from the VA Normative Aging Study. *Nicotine Tob Res.* 2002;4(1):95-100.

ARTÍCULOS ORIGINALES

ANTIVENENOS OFÍDICOS: COMPARACIÓN DEL DESEMPEÑO DE DOS MÉTODOS DE OBTENCIÓN

Snake Antivenoms: Performance Comparison of Two Preparation Methods

Lucía Ávila,¹ María De Marco,¹ Matías Fingerhann,¹ Guillermo Temprano,¹ Rubén Iácono,^{1,2} Christian Dokmetjian,¹ Osvaldo Cascone^{1,2}

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: Los sueros antiofídicos pueden prepararse por precipitación de suero o plasma equino hiperimmune con sulfato de amonio o con ácido caprílico. OBJETIVO: Comparar el rendimiento de ambos métodos. MATERIALES Y MÉTODOS: Las inmunoglobulinas se precipitaron con sulfato de amonio, y la albúmina con ácido caprílico. El nivel de anticuerpos en la preparación final se midió por el método de ELISA. RESULTADOS: El ácido caprílico al 3% dejó un sobrenadante que contenía la totalidad de los anticuerpos antiveneno con apenas vestigios de albúmina. El sulfato de amonio al 40% precipitó la totalidad de los anticuerpos antiveneno, pero coprecipitó alrededor del 10% de albúmina. CONCLUSIONES: El dosaje del nivel de anticuerpos en el antiveneno final indica que la precipitación con ácido caprílico permite obtener una mayor potencia que la precipitación con sulfato de amonio.

ABSTRACT. INTRODUCTION: Antivenom sera can be prepared by precipitation of hyperimmune equine serum or plasma with ammonium sulfate or caprylic acid. OBJECTIVE: To compare the performance of both methods. METHODS: The immunoglobulins were precipitated with ammonium sulfate, and the albumin with caprylic acid. The antibody level in the final preparation was measured by ELISA. RESULTS: The 3% caprylic acid produced a supernatant containing all the antivenom antibodies with only remnants of albumin. The 40% ammonium sulfate precipitated all the antivenom antibodies, but accompanied by some 10% of albumin. CONCLUSIONS: The quantification of antibody level in the final antivenom shows that precipitation with caprylic acid allows to obtain a stronger effect than precipitation with ammonium sulfate.

PALABRAS CLAVE: Antivenenos ofídicos - Precipitación - Sulfato de amonio - Ácido caprílico

KEY WORDS: Snake antivenoms - Precipitation - Ammonium sulfate - Caprylic acid

¹ Instituto Nacional de Producción de Biológicos (INPB), Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos Malbrán

² Facultad de Farmacia y Bioquímica. Universidad de Buenos Aires y Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: INPB, ANLIS

FECHA DE RECEPCIÓN: 27 de noviembre de 2012

FECHA DE ACEPTACIÓN: 25 de febrero de 2013

CORRESPONDENCIA A: Osvaldo Cascone
Correo electrónico: ocasco@ffyb.uba.ar

INTRODUCCIÓN

El envenenamiento por serpientes venenosas es frecuente en algunas zonas de Argentina, particularmente en las provincias del noreste y noroeste. Según datos del Programa Nacional de Ofidismo, el número de mordeduras es de alrededor de 1.200 anuales; son producidas casi totalmente por víboras del género *Bothrops* (yará), en mucho menor número por *Crotalus* (cascabel) y en una cantidad todavía mucho más escasa por serpientes *Micrurus* (coral). Cuatro especies de *Bothrops* son las principales en Argentina: *B. alternatus*, *B. neiwedii*, *B. jararaca* y *B. jararacassu*, las dos últimas con presencia exclusiva en la provincia de Misiones. De los géneros *Crotalus* y *Micrurus*, las especies dominantes son *C. durissus terrificus* y *M. pyrrhocryptus*, respectivamente.¹

Los venenos de cada género producen manifestaciones tóxicas características, que permiten identificar clínicamente tres síndromes correspondientes a envenenamiento botrópico, crotálico y elapídico. Las personas que realizan actividades en áreas rurales y/o selváticas están especialmente expuestas a las mordeduras de serpientes.¹

En Argentina existen dos productores de sueros antiveneno de tipo ofídico: el Instituto Nacional de Producción de Biológicos (INPB), dependiente de la Administración

Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud (ANLIS) Dr. Carlos Malbrán, y el Laboratorio Central de Salud Pública de la provincia de Buenos Aires, que suple las necesidades de la jurisdicción.¹ El INPB elabora cuatro antivenenos y tiene capacidad para suministrar la cantidad y variedad necesarias a todo el país.

Antiguamente se utilizaban sueros antitoxina para tratar tanto la difteria como el tétanos o los envenenamientos por mordeduras de serpientes. Aunque la vacunación ha reemplazado el uso de sueros hiperinmunes para la difteria y el tétanos, el arma terapéutica principal para el tratamiento de las mordeduras sigue siendo el suero obtenido de caballos inmunizados, que contiene inmunoglobulinas enteras o sus fragmentos.²

El uso de sueros compuestos de inmunoglobulinas enteras ha sido cuestionado, ya que sus fragmentos Fc son los principales responsables de las reacciones adversas tempranas asociadas a la administración intravenosa.³ Por lo tanto, en muchos países los sueros antiveneno se preparan digiriendo las inmunoglobulinas con pepsina para obtener sus fragmentos F(ab')₂, los que presentarían menos efectos secundarios con la misma potencia antitóxica. Sin embargo, algunos estudios⁴⁻⁶ revelaron que la administración de antivenenos a base de inmunoglobulinas enteras producía una incidencia relativamente baja de reacciones adversas, con los agregados de inmunoglobulinas, las proteínas contaminantes y la carga total de proteínas como principales responsables.^{7,8} El proceso de producción de antivenenos debería ser entonces específico y también económico, habida cuenta de que las mordeduras de víboras ocurren mayormente en los países con menos recursos. Sobre la base de estas consideraciones, los experimentos del presente trabajo sólo involucran la obtención de inmunoglobulinas enteras.

Se han desarrollado muchos métodos para elaborar antivenenos a partir de plasma o suero de animales inmunizados. Las técnicas cromatográficas, como las de afinidad o intercambio iónico, generan un producto de alta calidad,⁹⁻¹² pero el costo de operación es alto y se requiere equipamiento especializado. Por ello, los métodos de precipitación son los más usados para la producción de sueros antiveneno. En algunos países se recurre a la precipitación de las inmunoglobulinas con sulfato de amonio y en otros, a la de las proteínas no inmunoglobulinas con ácido caprílico.

La técnica utilizada desde los comienzos de la producción de sueros antiveneno fue la precipitación con sulfato de amonio. Este agente captura las moléculas de agua para lograr su propia hidratación; así exacerba la interacción entre las proteínas, que terminan formando agregados y finalmente precipitan. Las inmunoglobulinas lo hacen a menores concentraciones de sulfato de amonio, porque son menos solubles en agua que la albúmina.

En 1994, Rojas¹³ desarrolló un método para la producción de sueros antiveneno a partir de plasma equino hiperinmune con una única precipitación con ácido caprílico. A

pH bajos, la hidrofobicidad de la porción octilo del ácido caprílico es dominante y hace que precipiten las proteínas ácidas como la albúmina; por su parte, debido a su mayor punto isoeléctrico, las inmunoglobulinas tienen suficiente carga para contrarrestar esa hidrofobicidad y, por lo tanto, permanecen siempre en solución.¹⁴ A raíz de ello, la pérdida de rendimiento y la posibilidad de formación de agregados proteicos son menores que en el caso de la precipitación de las inmunoglobulinas con sulfato de amonio. Dado que la interacción hidrofóbica es el factor principal en la precipitación de la albúmina y que la temperatura ejerce una influencia importante en este tipo de interacción,^{15,16} en el Laboratorio de Investigación y Desarrollo de Procesos de ANLIS se evidenció el papel crítico del aspecto térmico en la precipitación de las proteínas no inmunoglobulinas con ácido caprílico. Se recomendaron entonces las siguientes condiciones de precipitación: ácido caprílico 3%, temperatura 37°C y pH inicial del plasma o suero 4,9. Bajo estas condiciones, la totalidad de las inmunoglobulinas y sólo 0,1% de albúmina permanecen en el sobrenadante.¹⁷

El presente trabajo se propuso comparar el rendimiento del método optimizado a escalada de laboratorio en el INPB por precipitación con ácido caprílico con el del método – todavía en uso en algunos laboratorios – consistente en la precipitación de las inmunoglobulinas con sulfato de amonio. Además, se estudió el efecto del conservante fenol/éter sobre los anticuerpos del plasma equino hiperinmune.

MATERIALES Y MÉTODOS

MATERIALES

El veneno de *C. durissus terrificus* se obtuvo del stock del INPB. Además, se trabajó con ácido caprílico de ICN Biomedicals Inc. (EE.UU.), sulfato de amonio de Anedra (Argentina), reactivos de biuret y de albúmina Proti 2 de Wiener Labs (Argentina), acrilamida, bisacrilamida, 3,3',5,5'-tetrametilbenzidina (TMB) y anticuerpo anti-inmunoglobulina equina de Sigma-Aldrich (EE.UU.), N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (TEMED) de Bio Basic Inc. (EE.UU.) y persulfato de amonio de Biopack (Argentina). El suero hiperinmune se extrajo de caballos inmunizados con veneno de *C. durissus terrificus*, según la metodología estándar.

MÉTODOS

Precipitación con sulfato de amonio

Se llevaron 50 ml de suero equino hiperinmune a una temperatura de 20°C. Se calculó la masa de sulfato de amonio necesaria para obtener los porcentajes de saturación de 20, 30, 40, 50 y 60% mediante el programa Ammonium Sulfate Calculator.¹⁸ Lentamente se agregó el sulfato de amonio sólido (previamente pesado) para obtener los respectivos porcentajes de saturación. Se dejó en agitación durante 30 minutos y luego se centrifugó por 10 minutos a 3.000 rpm. Se filtró el sobrenadante y se registró nuevamente el volumen. El precipitado se resuspendió en PBS (buffer de fosfatos 20 mM, 0,85% NaCl, pH 7,1) y se filtró. Por último, se registró el volumen recuperado.

Precipitación con ácido caprílico

Se siguió el protocolo establecido por Nudel:¹⁷ se llevó una alícuota de 50 ml de suero equino hiperinmune a pH 4,9 con HCl 1 N y la temperatura a 37°C en baño termostático. Luego se agregó lentamente el ácido caprílico para alcanzar una concentración de 3%. Se mantuvo en agitación vigorosa durante una hora (requerida para obtener una efectiva precipitación de las proteínas no inmunoglobulinas). Finalmente se centrifugó por 10 minutos a 3.000 rpm y se registró el volumen de sobrenadante. El precipitado se resuspendió en buffer PBS pH 7,1 y se filtró. Por último, se registró el volumen recuperado.

Cuantificación de proteínas totales

La concentración de proteínas totales, tanto en los sobrenadantes como en los precipitados redissueltos, fue determinada por el método de biuret.¹⁹ Se registraron los valores de absorbancia en 550 nm, y la curva de calibración recurrió a soluciones estándar de seroalbúmina bovina de 2 y 10 mg/ml. Las proteínas totales del sobrenadante de la precipitación con ácido caprílico fueron cuantificadas por el método de Bradford²⁰ sobre diluciones apropiadas de muestra, ya que el ácido caprílico interfiere en las determinaciones por el método de biuret. Los resultados representan el promedio de tres determinaciones independientes \pm el desvío estándar.

Cuantificación de albúmina

La concentración de albúmina, tanto en los sobrenadantes como en los precipitados redissueltos, fue determinada por el método del verde de bromocresol.²¹ Se registraron los valores de absorbancia en 625 nm, y se realizaron curvas de calibración utilizando soluciones estándar de seroalbúmina bovina de 10 mg/ml para las muestras más concentradas y 2 mg/ml para las menos concentradas. Los resultados representan el promedio de tres determinaciones independientes \pm el desvío estándar.

Electroforesis en geles de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) unidimensional

Para analizar la composición de las diferentes muestras, se realizaron corridas electroforéticas en geles de poliacrilamida al 7,5% en condiciones desnaturizantes y no reductoras, de acuerdo con la metodología descrita por Laemmli.²² Se efectuaron a 180 V y corriente variable durante aproximadamente 40 minutos. Una vez finalizada la corrida, los geles se tiñeron con Coomassie Blue R-250.

Determinación del nivel de anticuerpos

Los niveles de anticuerpos del sobrenadante de la precipitación con ácido caprílico y el precipitado de sulfato de amonio redissuelto –previamente diafiltrados contra solución fisiológica– fueron determinados por el método de ELISA descrito por Dong.²³ Se realizaron diluciones decimales de las muestras, que fueron transferidas a una placa de 96 pocillos sensibilizada con una concentración de 5 μ g/ml de veneno crotálico. Después de sucesivos lavados, los anticuerpos anticrotálicos fueron revelados con un anticuerpo anti-inmunoglobulina de caballo conjugado con peroxidasa. Tras el agregado de TMB, la reacción de color se detuvo con ácido sulfúrico 2 N, y se registró la absorbancia en 450 nm. Los resultados representan el promedio de tres determinaciones independientes \pm el desvío estándar.

RESULTADOS

En la Tabla 1 se muestran los resultados de las determinaciones de proteínas totales y albúmina de las distintas fracciones. Por diferencia, se calculó la cantidad de globulinas. (Tabla 1). Dado que el uso de sulfato de amonio al 40% de saturación permite precipitar prácticamente la totalidad de las globulinas del suero hiperinmune, se eligió esta condición para establecer la comparación con la precipitación con ácido caprílico al 3%.

En las Figuras 1 y 2 se muestran las SDS-PAGE corres-

TABLA 1. Determinación de proteínas totales, albúmina y globulinas.* †

Muestra	Proteínas totales (g/50 ml)	Albúmina (g/50 ml)	Globulinas (g/50 ml)
Suero hiperinmune	3,80 \pm 0,17	1,78 \pm 0,25	2,02
Sobrenadante SA 20%	3,37 \pm 0,11	1,75 \pm 0,21	1,62
Sobrenadante SA 30%	2,45 \pm 0,09	1,64 \pm 0,20	0,81
Sobrenadante SA 40%	1,66 \pm 0,07	1,58 \pm 0,22	0,08
Sobrenadante SA 50%	1,47 \pm 0,10	1,43 \pm 0,23	0,04
Sobrenadante AC 3%	1,96 \pm 0,04	0,01 \pm 0,01	1,95
Precipitado SA 20%	0,40 \pm 0,13	0,03 \pm 0,03	0,37
Precipitado SA 30%	1,29 \pm 0,09	0,14 \pm 0,06	1,15
Precipitado SA 40%	2,01 \pm 0,29	0,20 \pm 0,12	1,81
Precipitado SA 50%	2,08 \pm 0,40	0,35 \pm 0,11	1,73
Precipitado AC 3%	1,73 \pm 0,22	1,71 \pm 0,36	0,02

* Los resultados corresponden al promedio de tres determinaciones \pm el desvío estándar.

† El valor de globulinas se obtuvo por diferencia entre el valor de proteínas totales y el de albúmina.

Abreviaturas: SA= sulfato de amonio; AC= ácido caprílico

Fuente: Elaboración propia.

pendientes a las preparaciones finales de los sobrenadantes y precipitados fraccionados con sulfato de amonio y del sobrenadante y precipitado fraccionado con ácido caprílico, respectivamente, en comparación con el suero hiperinmune que sirvió como material de partida. (Figuras 1 y 2)

En una etapa posterior, tanto el sobrenadante de la precipitación con ácido caprílico al 3% como el precipitado rediseuelto de la precipitación con sulfato de amonio al 40% de saturación se sometieron a diafiltración contra solución fisiológica y, sobre estas preparaciones finales, se midió el nivel de anticuerpos antiveneno por el método de ELISA. A fin de determinar una dilución que permitiera discriminar sueros con diferente título, se evaluó una serie de diluciones decimales de las muestras originales. Se estableció que la que mejor discriminaba el nivel de anticuerpos entre las

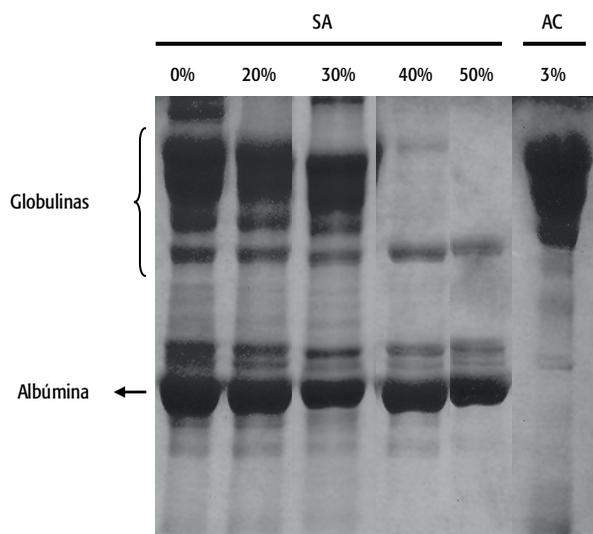
muestras era 1/1.000. (Figura 3)

No se observaron cambios significativos en proteínas totales, albúmina y corrida electroforética (datos no mostrados) por el uso de una solución de fenol 90%/éter (50:50) en una proporción de 0,9% como conservante del plasma equino hiperinmune. Tras los ensayos de ELISA, se registraron los resultados para la dilución 1/1.000 de las muestras control y las muestras de plasma hiperinmune crotálico, con y sin conservante. (Figura 4)

DISCUSIÓN

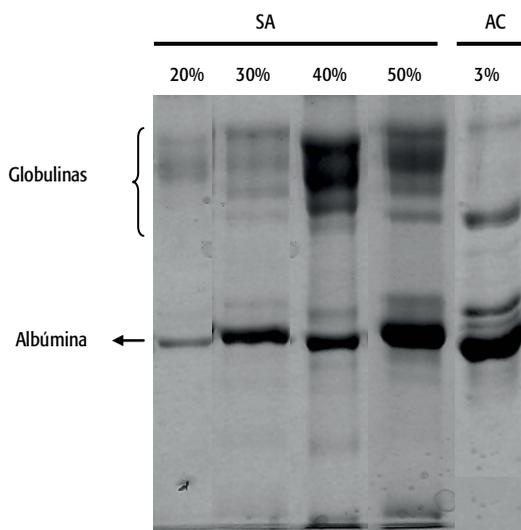
Se evidencia una disminución del contenido total de proteínas en los sobrenadantes a medida que aumenta el porcentaje de saturación de sal. Con 40% de saturación de sulfato de amonio, sólo precipita alrededor de 10% de

FIGURA 1. Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) en condiciones desnaturalizantes y no reductoras, 7,5% de los sobrenadantes de la precipitación de suero equino hiperinmune con sulfato de amonio a diversas concentraciones y con ácido caprílico al 3%, tinción del gel realizada con Coomassie Blue R-250.



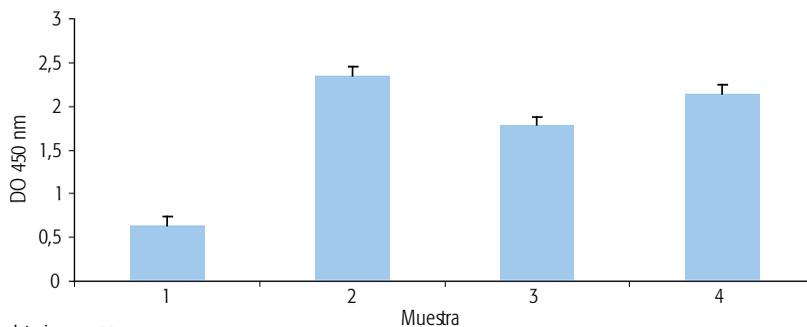
Abreviaturas: SA = sulfato de amonio; AC = ácido caprílico
Fuente: Elaboración propia.

FIGURA 2. Electroforesis en gel de poliacrilamida con dodecilsulfato sódico (SDS-PAGE) en condiciones desnaturalizantes y no reductoras, 7,5% de los precipitados rediseueltos tras la precipitación de suero equino hiperinmune con sulfato de amonio a diversas concentraciones y con ácido caprílico al 3%, tinción del gel realizada con Coomassie Blue R-250.



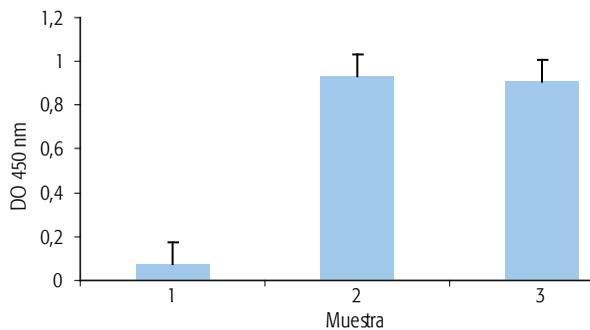
Abreviaturas: SA = sulfato de amonio; AC = ácido caprílico
Fuente: Elaboración propia.

FIGURA 3. ELISA de los preparados finales de los fraccionamientos con sulfato de amonio 40% y ácido caprílico 3% (muestra 1: control negativo; muestra 2: suero hiperinmune; muestra 3: precipitado con sulfato de amonio 40% rediseuelto; muestra 4: sobrenadante 3% ácido caprílico).



DO 450 nm: Densidad óptica en 450 nm
Fuente: Elaboración propia.

FIGURA 4. Análisis del nivel de anticuerpos de plasma equino hiperinmune tratado o no tratado con conservante (muestra 1: control negativo; muestra 2: antisuero sin conservante; muestra 3: antisuero con conservante).



DO 450 nm: Densidad óptica en 450 nm.
Fuente: Elaboración propia.

albúmina y prácticamente la totalidad de las globulinas. Por otro lado, los resultados correspondientes a la precipitación con ácido caprílico muestran que se obtiene un sobrenadante con todas las globulinas y sólo vestigios de albúmina, lo que lo convierte en un método más eficiente en comparación con el fraccionamiento con sulfato de amonio.

Es clara la presencia tanto de albúmina como de globulinas en la fracción correspondiente al precipitado con 40% de saturación de sal, mientras que se observa la presencia de albúmina y casi la ausencia de globulinas en la fracción precipitada con ácido caprílico. Estos resultados concuerdan con las determinaciones espectrofotométricas de albúmina y proteínas totales.

En la determinación del nivel de anticuerpos por ELISA se obtuvieron valores similares para el suero hiperinmune y el preparado final de la precipitación con ácido caprílico. Por el contrario, el preparado final de la precipitación con sulfato de amonio evidenció un menor nivel de anticuerpos, lo que sugiere una pérdida de ellos en la etapa de redisolución del precipitado, además de la formación de agregados inmunológicamente inactivos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ministerio de Salud. Resolución 132/2001, Programa Nacional de Garantía de la Atención Médica, Guía de Centros Antiponzoñosos de la República Argentina, Programa Nacional de Ofidismo.
- Morais VM, Massaldi H. Snake Antivenoms: Adverse Reactions and Production Technology. *J Venom Anim Toxins incl Trop Dis.* 2009;15:2-18.
- Chippaux JP. Snake-Bites: Appraisal of the Global Situation. *Bull World Health Organ.* 1998;75:515-524.
- Arroyo O, Rojas G, Gutiérrez JM. Envenenamiento por mordedura de serpiente en Costa Rica en 1996: epidemiología y consideraciones clínicas. *Acta Med Costarric.* 1999;41:23-29.
- Otero-Patiño R, Cardoso JLC, Higashi HG, Núñez V, Sierra A, Díaz A, et al. A Randomized, Blinded, Comparative Trial of One Pepsin-Digested and Two Whole IgG Antivenoms for Bothrops Snake Bites in Urabá, Colombia. *Am J*

Cabe señalar que la preparación de sueros antiveneno por precipitación con sulfato de amonio o ácido caprílico de los fragmentos $F(ab')_2$ de las inmunoglobulinas requiere un paso adicional de clivaje enzimático, que disminuye aún más el rendimiento del proceso. Este factor no fue tenido en cuenta en el presente trabajo.

Los resultados de la comparación del nivel de anticuerpos por ELISA en plasma no tratado y tratado con conservante evidenciaron que el agente utilizado en el Servicio de Sueros Terapéuticos del INPB no modifica el título de anticuerpos del plasma equino hiperinmune.

Los resultados surgidos a partir de este trabajo experimental sugieren fuertemente la conveniencia de adoptar el proceso de producción de antivenenos ofídicos mediante precipitación con ácido caprílico, según los parámetros optimizados descritos en la bibliografía.¹⁷ Esto permite obtener un producto con mayor pureza –por ende, con una reducción de los efectos adversos– y mayor potencia y rendimiento en comparación con el método de precipitación con sulfato de amonio.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

Este estudio puede ayudar a adoptar un método optimizado de producción de sueros antiveneno, que los mejore tanto en materia de rendimiento como de calidad.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

Los resultados obtenidos pueden ser aplicables al resto de los antivenenos de animales ponzoñosos que se producen en el INPB.

Este trabajo puede ser complementado por otras investigaciones dirigidas a mejorar los métodos de producción de antivenenos con nuevas tecnologías, como la cromatografía, que deberían ser de bajo costo para no influir significativamente en la economía del proceso.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Trop Med Hyg. 1998;58:183-189.

⁶ Otero R, Gutiérrez JM, Rojas G, Núñez V, Díaz A, Miranda E, et al. A Randomized Blinded Clinical Trial of Two Antivenoms, Prepared by Caprylic Acid or Ammonium Sulphate Fractionation of IgG, in Bothrops and Porthidium Snake Bites in Colombia: Correlation between Safety and Biochemical Characteristics of Antivenoms. *Toxicon.* 1999;37:895-908.

⁷ León G, Monge M, Rojas E, Lomonte B, Gutiérrez JM. Comparison between IgG and $F(ab')_2$ Polyvalent Antivenoms: Neutralization of Systemic Effects Induced by Bothrops asper Venom in Mice, Extravasation to Muscle Tissue, and Potential for Induction of Adverse Reactions. *Toxicon.* 2001;39:793-801.

⁸ Laloo DG, Theakston RDG. Snake Antivenoms. *J Toxicol Clin Toxicol.* 2003;41:277-290.

⁹ Sullivan Jr JB, Russell FE. Isolation and Purification of Antibodies to Rattlesnake

Venom by Affinity Purification. *Proc West Pharmacol Soc.* 1982;25:185-189.

¹⁰ Russell FE, Sullivan JB, Egen NB, Jeter WS, Markland FS, Wingert WA, et al. Preparation of a New Antivenom by Affinity Chromatography. *Am J Trop Med Hyg.* 1985;34:141-150.

¹¹ Dias WO, Esteves MI, Furuta JA, Higashi HG, Marcellino JR, Oishi NY, et al. Chromatographic Purification of Antivenoms and Antitoxins. *Mem Inst Butantan.* 1989;51:195-203.

¹² Smith DC, Reddi KR, Laing G, Theakston RGD, Landon J. An Affinity Purified Ovine Antivenom for the Treatment of *Vipera berus* Envenoming. *Toxicon.* 1992;30:865-871.

¹³ Rojas G, Jiménez JM, Gutiérrez JM. Caprylic Acid Fractionation of Hyperimmune Horse Plasma: Description of a Simple Procedure for Antivenom Production. *Toxicon.* 1994;32:351-363.

¹⁴ Wang J, Diehl T, Aguilar D, Dai XP, Arunakumari A. Precipitation of process-derived impurities in non-protein A purification schemes for antibodies. *BioPharm. International*, 2009, October supplement:

¹⁵ Baldwin RL. Temperature Dependence of the Hydrophobic Interaction in Protein Folding. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1986;83:8069-8072.

¹⁶ Haidacher D, Vailaya A, Horvát C. Temperature Effects in Hydrophobic Interac-

tion Chromatography. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1996;93:2290-2295.

¹⁷ Nudel BC, Perdoménico C, Jácono R, Cascone O. Optimization by Factorial Analysis of Caprylic Acid Precipitation of Non-Immunoglobulins from Hyperimmune Equine Plasma for Antivenom Preparation. *Toxicon.* 2012;59:68-73.

¹⁸ Ammonium Sulfate Calculator. [Disponible en:<http://www.encorbio.com/protocols/AM-SO4.htm>]. [Último acceso: 29 de enero de 2013].

¹⁹ Gornall AG, Bardawill CS, David MM. Determination of Serum Proteins by Means of the Biuret Reaction. *J Biol Chem.* 1949;177:751-766.

²⁰ Bradford MM. Rapid and Sensitive Method for the Quantitation of Microgram Quantities of Protein Utilizing the Principle of Protein-Dye Binding. *Anal Biochem.* 1976;72:248-254.

²¹ Doumas BT, Watson WA, Biggs HG. Albumin Standards and the Measurement of Serum Albumin with Bromocresol Green. *Clin Chim Acta.* 1971;31:87-96.

²² Laemmli UK. Cleavage of Structural Proteins during the Assembly of the Head of Bacteriophage T4. *Nature.* 1970;227:680-685.

²³ Dong LV, Quyen LK, Eng KH, Gopalakrishnakone P. Immunogenicity of Venoms from Four Common Snakes in the South of Vietnam and Development of ELISA Kit for Venom Detection. *J Immunol Meth.* 2003;282:13-31.

ARTÍCULOS ORIGINALES

SEROPREVALENCIA DE ANTICUERPOS CONTRA DENGUE EN NIÑOS DE UNO A NUEVE AÑOS LUEGO DE UNA EPIDEMIA, AGUILARES, TUCUMÁN, 2009

Seroprevalence of Dengue Antibodies in One- to Nine-Year-Old Children after an Outbreak, Aguilares, Tucumán 2009

Félix A. Ramírez,¹ Romina Cuezco,¹ Elena B. Sarrouf,¹ Fernando A. Hilal,¹ Gabriela Alcaraz,¹ Raquel Núñez Mrad,¹ Alejandra Morales,² Delia Enría,² Cintia Fabbri,² Susana Caillou,³ Horacio Echenique,⁴ Isolina Flores,⁴ Rogelio Calli Flores⁴

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: El brote de dengue de 2009 constituyó el primero con casos autóctonos en Tucumán. Los departamentos de Río Chico y Capital fueron los más afectados. Hubo baja notificación de niños de uno a nueve años (2,6/1.000). Este hallazgo impulsó a conocer el real impacto del brote en la población infantil. **OBJETIVO:** Estimar la incidencia de dengue en niños de uno a nueve años. **MÉTODOS:** Se realizó un estudio transversal de seroprevalencia (IgG) en julio de 2009 en Aguilares (Departamento de Río Chico), con una muestra probabilística de niños de uno a nueve años que habían residido allí en los últimos seis meses. Los criterios de exclusión fueron: hogar inhabitado, rechazo a participar o niño con enfermedad aguda. Se utilizó una prueba de neutralización por reducción de placas. **RESULTADOS:** Se obtuvieron muestras de 118 niños. Hubo 18 rechazos a participar. El 24% (28/118) había presentado fiebre u otro síntoma compatible con dengue. Siete niños tuvieron un resultado de laboratorio positivo; uno de ellos mostró síntomas leves y los restantes seis no manifestaron síntomas. Ningún caso positivo había sido notificado al sistema de vigilancia. Uno había tenido contacto con un familiar con síntomas. **CONCLUSIONES:** En niños de uno a nueve años, la enfermedad fue en general asintomática. La incidencia durante una epidemia es mayor a la observada por el sistema de vigilancia. Estos resultados cobran importancia para el abordaje de la enfermedad en niños ante una segunda infección.

ABSTRACT. INTRODUCTION: The 2009 dengue outbreak became the first with autochthonous cases in Tucumán. The departments of Río Chico and Capital were the most affected ones. There was low incidence in one- to nine-year-old children (2.6/1000). This finding led to a study to know the real impact of the outbreak on children. **OBJECTIVE:** To estimate dengue incidence in one- to nine-year-old children. **METHODS:** A cross-sectional seroprevalence (IgG) study was carried out in July 2009 in Aguilares (Department of Río Chico), with a probability sample composed by one- to nine-year-old children who had lived there in the last six months. Exclusion criteria were: uninhabited home, refusal to participate or seriously ill child. The laboratory study consisted of a plaque reduction neutralization test. **RESULTS:** A total of 118 samples were obtained. There were 18 refusals to participate. 24% (28/118) of the children had a fever or other symptoms compatible with dengue. Seven children had a positive test result; one of them showed slight symptoms, while the remaining ones had no symptoms at all. None of the positive cases were reported to the vigilance system. One had contact with a family member with symptoms. **CONCLUSIONS:** In one- to nine-year-old children, the disease was generally asymptomatic. The incidence during an outbreak is higher than the cases reported to the vigilance system. These results become important in view of the approach necessary for children exposed to a second infection.

PALABRAS CLAVE: Estudio de seroprevalencia - Dengue - Niños - Anticuerpos IgG

KEY WORDS: Seroprevalence study - Dengue - Children - IgG antibodies

¹ Residencia en Epidemiología de Campo Aplicada a la Salud Pública (RECASP), Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de Tucumán.

² Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas "Dr. Maiztegui", Pergamino, Pcia. de Bs. As.

³ Dirección General de Programas Integrados, Min. de Salud de Tucumán.

⁴ Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de Tucumán.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO: Ministerio de Salud de la Provincia de Tucumán, Ministerio de Salud de la Nación.

FECHA DE RECEPCIÓN: 27 de abril de 2012

FECHA DE ACEPTACIÓN: 15 de febrero de 2013

CORRESPONDENCIA A: Félix Ramírez

Correo electrónico: felixalejandroramirez@hotmail.com

Rev Argent Salud Pública, 2013; 4(14):18 -22

INTRODUCCIÓN

El dengue es la principal enfermedad viral transmitida por artrópodos en el mundo. Su aparición y la de la variante hemorrágica en América Latina siguieron a la reinfestación de *Aedes aegypti* en la mayoría de los países de donde este vector había sido erradicado.¹

El virus del dengue pertenece a la familia *Flaviviridae*. Se trata de un virus ARN que cuenta con cuatro serotipos (DEN 1-4). Todos ellos se transmiten al ser humano por un mosquito del género *Aedes*, en las Américas principalmente el *Aedes aegypti*,² que es de carácter domiciliario.

Su incidencia ha crecido rápidamente en las áreas tropicales y subtropicales: pasó de infestar unos pocos países en los años 50 a más de 100 países en el 2000. La Organización Mundial de la Salud reporta 50 millones de casos de fiebre de dengue (FD) por año y alrededor de 500.000 de

fiebre de dengue hemorrágico (FDH), con una mortalidad que oscila entre el 1 y el 4,5%. El drástico incremento de la enfermedad, especialmente en los últimos 30 años, la ha convertido en un verdadero problema de salud pública, cuya expansión todavía no ha podido ser controlada. Esta tendencia se ha observado en países de Latinoamérica como Venezuela, Brasil, Paraguay, Cuba y Colombia.

La infección primaria por el virus del dengue puede presentarse de manera asintomática, como síndrome febril inespecífico o como un cuadro clínico típico de variada intensidad. La enfermedad se caracteriza por un estado febril agudo que compromete el estado general, asociado a cefalea, mialgias y leucopenia. La FD en general es autolimitada. Sin embargo, existe el riesgo de que evolucione hacia la forma grave, cuyas manifestaciones se relacionan con alteraciones de la hemostasia y un incremento de la permeabilidad vascular. Si no se instaura un manejo adecuado, esto puede llevar al paciente al choque hipovolémico y a la muerte.

En Argentina hay evidencias de circulación de otros flavivirus: encefalitis de San Luis (ESL), fiebre amarilla (FA) e Ilheus, que han sido aislados de pacientes, y Bussuquara, del que sólo se han encontrado anticuerpos. El virus del Nilo Occidental (VNO) ha sido aislado en equinos.^{3,4}

El diagnóstico laboratorial es esencial para confirmar la enfermedad y analizar la situación en el marco de la salud pública.

La infección en el hombre por un serotipo produce inmunidad de por vida contra la reinfección con ese serotipo, pero sólo protección temporal y parcial contra los otros.¹ Las partículas virales son neutralizadas a medida que comienzan a aparecer los anticuerpos específicos, y el diagnóstico se realiza mediante técnicas serológicas en muestras que posean cinco o más días de evolución. Existen varias pruebas de laboratorio para el diagnóstico de rutina. Las más difundidas son: inhibición de la hemoaglutinación (IHA), fijación del complemento (FC), neutralización en cultivos celulares (NT), ELISA de captura IgM (MAC-ELISA) y ELISA IgG. Los anticuerpos detectados por NT, ELISA IgG o IHA son de larga duración. Al interpretar resultados serológicos, debe tenerse en cuenta la reactividad cruzada entre los virus de la familia *Flaviviridae*.

Existen dos patrones de respuesta sérica a la infección aguda por dengue: la primaria se detecta en quienes no son inmunes a los flavivirus; la secundaria se observa en individuos con infección por dengue que han tenido una infección previa por un flavivirus (otro serotipo de dengue, FA, encefalitis japonesa, ESL, etc.).⁵⁻⁶ Los estudios realizados no han determinado si, además de los niveles, se ve afectada su duración temporal. Las investigaciones sobre otros flavivirus (FA y VNO) demuestran que con esos agentes pueden detectarse niveles de anticuerpos IgM más allá del año de la infección o vacunación.^{7,8} La presencia de determinantes comunes a los flavivirus dentro de la glicoproteína E viral genera el alto grado de reactividad cruzada que existe en la mayoría de las

técnicas serológicas de diagnóstico.⁹ La de neutralización es la más específica, aunque hay un cierto grado de reactividad cruzada entre los serotipos de dengue y con otros flavivirus.^{10,11} En infecciones primarias experimentales en primates no humanos y en humanos, se ha planteado que los anticuerpos neutralizantes son específicos de serotipo y que la especificidad se incrementa en el tiempo.^{12,13}

En las infecciones secundarias o secuenciales entre flavivirus en general, se detectan respuestas heterotípicas con mayor cruce serológico que en las infecciones primarias. Sin embargo, en el tiempo se incrementa la especificidad hacia el o los virus infectantes.¹⁴⁻¹⁶

Normalmente, se emplea la reacción de neutralización para minimizar las reacciones heterólogas detectadas con las otras técnicas serológicas. Los anticuerpos neutralizantes en general son de la clase IgG, por lo cual se necesita el estudio de un par serológico para el diagnóstico de una infección aguda. La técnica de neutralización emplea stocks virales de título conocido y cultivos celulares. Una variante muy utilizada es la que enfrenta diluciones del suero del paciente con una cantidad conocida de los cuatro serotipos de virus del dengue por separado. Si el suero contiene anticuerpos neutralizantes, parte de las partículas virales empleadas en la prueba resultan neutralizadas; ese porcentaje de reducción es evaluado mediante coloración vital de los cultivos celulares. La presencia de anticuerpos neutralizantes se considera la mejor evidencia de inmunidad protectora y suele ser tenida en cuenta para realizar encuestas postepidémicas y evaluar cómo impacta en la población la circulación de un determinado serotipo.

El brote de dengue de 2009 en Tucumán ocurrió dentro de una situación epidemiológica regional, con circulación local del virus en las provincias vecinas de Salta, Jujuy y Catamarca. En Tucumán se detectó el primer caso importado en febrero, y en marzo se comprobó la circulación local. La epidemia culminó a fines de mayo. Antes del brote, en años anteriores, en la provincia sólo se habían identificado casos importados. En 2009, los departamentos de Río Chico y Capital fueron los más afectados, con tasas de ataque de 9,98/1.000 y 1,06/1.000, respectivamente. En Río Chico más del 90% de los casos correspondieron a residentes de la ciudad de Aguilares. Al mismo tiempo, se observó una baja notificación en niños menores de 10 años (2,6/1.000), lo que despertó el interés acerca de la real incidencia en este grupo etario.

La ciudad de Aguilares está situada al suroeste de la provincia de Tucumán, en el departamento de Río Chico. El clima en verano es de cálido a caluroso, lluvioso y semihúmedo; en invierno, fresco y seco (subtropical con estación seca). La temperatura media es de 25°C en verano, 20°C en otoño, 13°C en invierno y 20°C en primavera, con una media anual de entre 14,3 y 25,7°C (19,2°C). Las precipitaciones oscilan en torno a los 920 mm anuales, con lluvias marcadas de noviembre a marzo y escasas de junio a septiembre. Desde el punto de vista

sanitario, Aguilares cuenta con un hospital, tres centros de atención primaria y dos sanatorios privados.

La población en 2009 era de 32.403 habitantes (16.558 mujeres y 15.845 varones). Los niños menores de 10 años representaban aproximadamente el 20% (6.000).

El objetivo general del estudio fue estimar la incidencia de dengue en niños de uno a nueve años de la localidad de Aguilares, mediante un estudio de seroprevalencia de anticuerpos IgG específicos en el período postepidémico de 2009. Además, se buscó estimar la población infantil infectada con dengue, conocer los síntomas en niños con resultado positivo, establecer las medidas preventivas implementadas en los hogares durante la epidemia y aportar información frente a futuros brotes.

MÉTODOS

Se realizó un estudio de corte transversal que consistió en la toma de muestras de suero para pruebas de laboratorio.

Se realizó un muestreo polietápico, en una primera etapa se efectuó un muestreo aleatorio por conglomerado, y en una segunda etapa, otro sistemático dentro de cada conglomerado a fin de seleccionar niños de la edad requerida de la ciudad de Aguilares, que compartían condiciones medioambientales similares y estaban expuestos a contraer dengue durante 2009.

Se enumeraron las 559 manzanas de la ciudad en un mapa, y se efectuó su selección aleatoria. Se tomaron las cinco primeras casas (de la primera manzana) a partir de la esquina noroeste y en el sentido de las agujas del reloj, y así sucesivamente hasta completar el tamaño muestral.

En cada casa se tomó la muestra de sangre a un solo niño. Cuando había más de uno que cumplía los criterios, se seleccionaba a aquel cuyo cumpleaños estaba más próximo a la fecha de toma de la muestra.

Para una población de 6.000 niños, considerando una prevalencia del 5% (dado que de los casos notificados durante la epidemia, un 5% habían sido niños menores de 10 años), una semi amplitud del IC del 4% con una confianza del 95%. Para el cálculo, se utilizó el *software* Epi-Info 2000, y se calculó una muestra de 112 niños. Habida cuenta de la disponibilidad de recursos y las posibles pérdidas, se precisó una muestra final de 136 niños.

Los criterios de inclusión comprendieron: niños de uno a nueve años y 11 meses cumplidos residentes en la ciudad de Aguilares en los seis meses anteriores a la fecha del estudio, independientemente de si habían referido contacto, sospecha o diagnóstico previo de dengue, cuyos padres o tutores aceptaran su participación en el estudio mediante la firma del consentimiento.

Los criterios de exclusión fueron: hogar inhabitado, rechazo a participar en el estudio o presencia en el niño de alguna enfermedad aguda que impida la extracción de sangre.

La encuesta serológica se realizó durante el mes de julio de 2009 en los hogares donde vivían los niños.

Se capacitó a todos los involucrados en el estudio

para la toma de muestras, la selección de viviendas y la encuesta a los responsables de los niños.

Se realizó una extracción de 5 ml de sangre por venopunción de brazo. Se separó el suero de forma inmediata mediante centrifugación y posterior refrigeración de las muestras hasta su llegada al laboratorio, donde fueron analizadas.

Para el análisis de laboratorio, se empleó la prueba de neutralización por reducción de placas (PNRP) debido a que su sensibilidad y especificidad resultan adecuadas para el uso poblacional y que es una técnica validada. Las muestras se procesaron en el Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas (INEVH) "Dr. Julio I. Maiztegui", localizado en Pergamino, Provincia de Buenos Aires. Se estudiaron diluciones 1/10 de las muestras de suero, que se analizaron por duplicado frente a la cepa prototipo Hawaii de DEN-1. Las muestras positivas para DEN-1 fueron analizadas para los virus ESL, VNO y FA por PNRT a fin de descartar cruces serológicos.

La presencia de un resultado positivo o negativo fue determinada por la PNRP.

Al tomar las muestras de suero, se recogieron datos sobre el niño y el entorno familiar mediante una encuesta semiestructurada dirigida al adulto responsable. La encuesta se realizó en una sola oportunidad. A través de ella, se buscó recabar datos retrospectivos sobre la enfermedad en caso de haber existido síntomas, sin desconocer que la información podía estar sesgada por la memoria. En este caso, la serología positiva se consideró como indicador de contacto con el virus en el pasado.

La información recogida fue volcada en una base de datos, que permitió describir las principales variables y construir tablas y gráficos. Se calcularon proporciones con sus respectivos IC. Para el análisis de la información, se utilizó el software R versión 2.9.2.¹⁶

Para garantizar los aspectos éticos de la investigación, el protocolo fue aprobado por el comité de ética del INEVH. Todos los padres o tutores que aceptaron la participación del niño en el estudio recibieron una explicación apropiada y firmaron un consentimiento.

RESULTADOS

Se obtuvieron muestras para laboratorio de 118 niños, con una mediana de edad de 5 años, Percentilo (Pc)₂₅₋₇₅ (3; 7). El 51% de los niños eran varones. Hubo 18 rechazos a participar del estudio, con distintos motivos.

El 24% (28/118; IC 95%: 16,4-32,4) de los niños estudiados presentó fiebre o algún otro síntoma de dengue (mialgia, cefalea, artralgia, erupción, náusea o vómito). De ellos, el 82% (23/28; IC 95%: 63,1-93,9) realizó la consulta médica. El 96% (27/28; IC 95%: 81,7-99,9) de los niños con algún síntoma fue descartado por laboratorio. Dio resultado positivo para dengue por PNRP el 5,93% (7/118; IC 95%: 2,4-11,8). La edad de los niños positivos fue de entre tres y nueve años, y no se observó una diferencia significativa por sexo (tres mujeres y cuatro

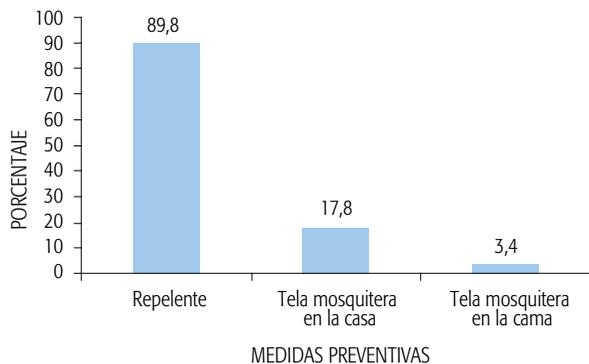
varones). De este grupo, un niño de nueve años había presentado síntomas leves (fiebre, mialgia y erupción), lo que motivó una consulta con diagnóstico de alergia. El resto no presentó síntomas. Por lo tanto, durante la epidemia ninguno de los siete casos había sido notificado al sistema de vigilancia. Tampoco tenían antecedentes de viaje a alguna provincia o país con circulación de dengue.

De acuerdo con lo registrado, uno de los niños positivos tuvo contacto con un familiar enfermo, que sí fue notificado al sistema de vigilancia.

Durante la epidemia, 28 casos en niños de la ciudad de Aguilares habían sido notificados al sistema de vigilancia epidemiológica de la provincia (3 de ellos con confirmación por nexo epidemiológico; los 25 restantes, clasificados como sintomáticos con sospecha de la enfermedad, ya que no se realizaron estudios de laboratorio).

Las medidas preventivas más utilizadas por las familias de los niños fueron repelente (89,8%) y tela mosquitera en la casa (17,8%). Un porcentaje menor utilizó tela mosquitera en la cama (3,4%) (ver Gráfico 1). Los repelentes fueron empleados en promedio por 12 semanas (3 meses), con un rango que osciló entre 1 y 24 semanas. La frecuencia de uso fue en promedio de 3 veces al día, con un rango de entre 1 y 10 veces (ver Tabla 1).

GRÁFICO 1. Medidas preventivas en hogares de niños de uno a nueve años, Aguilares 2009 (n=118).



Fuente: Elaboración propia.

TABLA 1. Medidas preventivas utilizadas en niños positivos para serología IgG de dengue, Aguilares 2009 (n=7).

Sexo	Edad en años	Tela mosquitera (casa)	Tela mosquitera (cama)	Repelente	Tiempo de uso de repelente en semanas	Frecuencia de uso de repelente por día
Masculino	9	No	No	Sí	12	2
Masculino	3	No	No	Sí	1	1
Masculino	6	No	No	Sí	12	3
Femenino	4	Sí	No	Sí	20	3
Femenino	4	No	No	Sí	12	5
Masculino	9	No	No	Sí	8	10
Femenino	9	No	No	Sí	12	2

Fuente: Elaboración propia.

DISCUSIÓN

Dado que no se encontraron antecedentes de viajes, los casos positivos fueron considerados como infectados autóctonos. El estudio mostró una incidencia de dengue en niños del 6% (aproximadamente 360/6.000), cercana a lo estimado (5%). De acuerdo con los resultados, la mayoría no habría presentado síntomas que hubiesen motivado la consulta médica; lo que coincide con la bibliografía.¹⁷⁻²⁰

Es importante observar el significado epidemiológico de esta incidencia, de cara a una segunda exposición de estos niños a otro serotipo de virus del dengue. Cabe también destacar la amplia dispersión geográfica de los casos hallados en el presente estudio en la ciudad de Aguilares.

Por otro lado, entre los niños que presentaron síntomas de dengue, la mayoría (96%) probablemente no hayan sido casos. No obstante, hay que considerar las limitaciones del estudio por el sesgo del recuerdo de los entrevistados; sobre esta base, la sintomatología clínica carecería de la especificidad esperada para tenerse en cuenta en las estrategias de vigilancia.

El hallazgo de casos positivos en niños cuyos padres o responsables utilizaron repelentes podría indicar un mal uso, una aplicación tardía o una discontinuación en el empleo.

Al igual que en todos los estudios transversales, los resultados de la presente investigación podrían estar limitados por aspectos inherentes al diseño. Uno de los problemas más importantes es la ambigüedad temporal que surge al medir la relación entre el inicio de una exposición y el momento en que aparece su efecto. En este caso, los riesgos vinculados con el conocimiento de la enfermedad y las medidas de protección utilizadas están sujetos al supuesto de que la población cambió su actitud tras recibir información sobre la enfermedad: así, habría eliminado criaderos y evitado las picaduras de insectos. Asimismo, se asume que las medidas de protección (como los mosquiteros e insecticidas) se aplicaron correctamente.

En niños de uno a nueve años, la enfermedad fue en general asintomática. La incidencia durante una epidemia es mayor a la detectada por el sistema de vigilancia. Estos resultados cobran importancia para el abordaje de la enfermedad en niños ante una segunda infección.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

El presente estudio puede servir para:

- Conocer la incidencia real de dengue en niños mediante serología en el periodo posepidémico 2009
- Considerar la importancia de una segunda infección en niños que cursaron una epidemia de dengue sin haber presentado la sintomatología clásica, lo que exigiría hacer un seguimiento estrecho.
- Proporcionar capacitación y mejorar el uso de las medidas de prevención y protección (telas mosquiteras, repelente, etc.).
- Realizar estudios de seroprevalencia después de otras epidemias para evaluar la incidencia real de la enfermedad en la población.
- Considerar que los niños infectados en este grupo etario

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guía para su prevención y control. Organización Panamericana de la Salud. Oficina Sanitaria Panamericana. Oficina Regional de la Organización Mundial de la Salud. Publicación Científica N° 548, 1995.
- Gubler DJ. Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever. *Clin Microbiol Rev*. 1998;11(3):480-96.
- Morales M, Barrandeguy M, Fabbri C, García J, Vissani A, Trono K, et al. West Nile Virus Isolation from Equines in Argentina. *Emerg Infect Dis*. 2006;12:1559-61.
- Aviles G, et al. Respuestas serológicas secundarias en la epidemia de dengue de 1998 en Salta, Argentina, donde co-circulan otros flavivirus. *Medicina (Buenos Aires)*. 2001;61:129-136.
- Martínez Torres E. Dengue y dengue hemorrágico. Ed. Universidad Nacional de Quilmes; 1998.
- Innis BL, Nisalak A, Nimmannitya S, Kusalerdchariya S, Chongswasdi V, Suntayakorn S, et al. An Enzyme-Linked Immunoassay to Characterize Dengue Infections Where Dengue and Japanese Encephalitis Co-Circulate. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1989;40:418-427.
- Roehrig JT, Nash D, Maldin B, Labowitz A, Martin DA, Lanciotti RS, et al. Persistence of Virus-Reactive Serum Immunoglobulin M Antibody in Confirmed West Nile Virus Encephalitis Cases. *Emerging Infectious Diseases*. 2003;9(3):376-379.
- Monath TP. Yellow Fever. En: Monath TP (ed.). *The Arboviruses: Epidemiology and Ecology*. Boca Raton, Florida: CRC Press Inc.; 1989.
- Henchal EA, Gentry MK, McCown JM, Brandt WE. Dengue Virus Specific and Flavivirus Group Determinants Identified with Monoclonal Antibodies by Indirect Immunofluorescence. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1982;31:830-836.
- Calisher CH, Karabatsos N, Darlymple JM, et al. Antigenic Relationships among Flaviviruses as Determined by Cross-Neutralization Tests with Polyclonal Antisera. *J Gen Virol*. 1989;70:37-43.

pueden ser asintomáticos, lo que exige formular recomendaciones más insistentes a los padres o encargados de adoptar medidas preventivas.

AGRADECIMIENTOS

A los agentes sanitarios del Área Operativa Aguilares que colaboraron con esta investigación, a la Municipalidad de Aguilares, a la Dra Silvana Mazzuco (subdirectora del Hospital de Aguilares), a la Dra. Abraham (directora del Hospital de Aguilares), a la Dra. Ana Cadiñanos (directora de Área Programática Sur), al equipo del Laboratorio de Virología del Hospital Avellaneda y a la Dra. Evelina Chapman.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

- Russel PK, Nisalak A, Sukhavachana P, Vivona S. A Plaque Reduction Test for Dengue Virus Neutralizing Antibodies. *J Immunol*. 1967;99:291-296.
- Scherer WF, Russell PK, Rosen L, Casals J, Dickerman RW. Experimental Infection of Chimpanzees with Dengue Viruses. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1978;27:590-599.
- Scott RM, Nimmannitya S, Bancroft WH, Mansuwan P. Shock Syndrome in Primary Dengue Infection. *American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*. 1976;25:866-874.
- Fukunaga T, Okuno Y, Tadano M, Fukai K. A Retrospective Serological Study of Japanese Who Contracted Dengue Fever in Thailand. *Biken Journal*. 1983;26:67-74.
- Kuno G, Gubler DJ, Oliver A. Use of 'Original Antigenic Sin' Theory to Determine the Serotypes of Previous Dengue Infection. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine*. 1993;87:103-105.
- R: A Language and Environment for Statistical Computing. R Development Core Team. R Foundation for Statistical Computing, Viena, Austria; 2009. Disponible en: <http://www.r-project.org>. Último acceso: 16 de abril de 2012.
- Graham RR, Juffrie M, Tan R, Hayes CG, Laksono I, Ma Roef C, et al. A Prospective Seroepidemiologic Study on Dengue in Children Four to Nine Years of Age in Yogyakarta, Indonesia. *Studies in 1995-1996*. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;61:412-9.
- Burke DS. A Prospective Study of Dengue Infection in Bangkok. *Am J Trop Med Hyg*. 1998;38:172-80.
- Martínez TE. Dengue. En: Gonzales SN, *Infectología Clínica Pediátrica*. Séptima edición. Mc Graw Hill Interamericana editores SA; 2004:535-44.
- Iturrino-Monge R, Avila-Agüero ML, Avila-Agüero CR, Moya-Moya T, Cañas-Coto A, Camacho-Badilla K, et al. Seroprevalence of Dengue Virus Antibodies in Asymptomatic Costa Rican Children, 2002-2003: A Pilot Study. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;20(1):39-43.

ARTÍCULOS ORIGINALES

ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD EN ENFERMEDADES HEMATO-ONCOLÓGICAS MALIGNAS EN PEDIATRÍA EN HOSPITALES PÚBLICOS DE ARGENTINA

Analysis of Mortality due to Hemato-Oncological Pediatrics Malignancies in Public Hospitals in Argentina

María Felice,¹ Verónica Díaz,¹ Vanina Livio,² Mercedes García Domínguez,³ Liliana Franco,⁴ Eugenia Ensabella Ramos,⁵ Juan Chaín⁶

RESUMEN. INTRODUCCIÓN: En Argentina, la mortalidad por enfermedades malignas en edad pediátrica ocupa un lugar relevante y sus causas todavía no han sido estudiadas en el país. OBJETIVO: Analizar las tasas, causas y etapas de los fallecimientos relacionados con neoplasias en centros públicos seleccionados, desde enero de 2000 a diciembre de 2010. MÉTODOS: Se analizaron las historias clínicas de los pacientes fallecidos por cáncer en centros registrados en el Registro Onco-pediátrico Hospitalario Argentino (ROHA) y en los registros individuales de los servicios de Hemato-Oncología. Se clasificaron las causas de mortalidad, la etapa en la cual se produjo el óbito y su relación con el tratamiento o con la patología de base. Se pesquisararon las causas de comorbilidad y las demoras en el diagnóstico y tratamiento. RESULTADOS: En 13 centros se analizó exitosamente un promedio >70% de los óbitos, y en los restantes se obtuvieron datos del 35%. La letalidad (proporción de fallecidos sobre los diagnosticados en el período) fue >40% en tres centros, ≥30% en siete y <25% en cuatro. En un centro con una letalidad >30% en los primeros cinco años analizados, se registró una disminución en los siguientes años (<25%). La principal causa de muerte en las etapas tempranas del diagnóstico y tratamiento correspondió a infecciones severas. CONCLUSIONES: Es indispensable desarrollar políticas de salud para revertir la elevada mortalidad en niños con cáncer en Argentina. Se deben aplicar programas que incluyan reformas estructurales, formación de recursos humanos y equipamiento, además de un trabajo colaborativo continuo.

ABSTRACT. INTRODUCTION: In Argentina, the mortality of pediatric malignant diseases occupies an important place and their causes have not yet been studied in the country. OBJECTIVE: To analyze mortality rates, causes and moment of death related to neoplasias in selected public centers from January 2000 until December 2010. METHODS: The analysis was conducted in clinical records of patients who died due to cancer. The cases were registered in the Argentine Hospital Oncopediatric Registry (ROHA) and by different registries belonging to hemato-oncological departments. Mortality causes were classified according to the phase of therapy when the event occurred and the relationship of death with the treatment or underlying disease. Causes of comorbidity and delays in diagnosis/treatment were also analyzed. RESULTS: In 13 centers, more than 70% of the deaths were successfully analyzed, while there was information of 35% for the remaining ones. Lethality (number of deaths compared to number of diagnoses during the period of time) was >40% in three centers, ≥30% in seven and <25% in four. At a center with a lethality >30% during the first five years of the analyzed period, the rate decreased to <25% in the following years. The main cause of death during early phases of diagnosis and treatment was related to severe infectious complications. CONCLUSIONS: It is fundamental to develop appropriate health policies in order to decrease mortality rates among children with cancer in Argentina. They should include programs for structural reform, human resource development and equipment supply, as well as continuous cooperative work.

PALABRAS CLAVE: Mortalidad - Enfermedades hemato-oncológicas - Pediatría

KEY WORDS: Mortality - Hemato-oncological diseases - Pediatrics

¹ Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan, Buenos Aires.

² Hospital Pediátrico Dr. Avelino L. Castelán, Resistencia, Chaco.

³ Hospital Materno Infantil Carlos A. Gianantonio, San Isidro, Buenos Aires.

⁴ Hospital Pediátrico Juan Pablo II, Corrientes.

⁵ Hospital Rawson, San Juan.

⁶ Hospital del Niño Jesús, San Miguel de Tucumán.

FUENTES DE FINANCIAMIENTO: Beca "Carrillo-Oñativía", Comisión Nacional Salud Investiga, Ministerio de Salud de la Nación.

FECHA DE RECEPCIÓN: 19 de septiembre de 2012

FECHA DE ACEPTACIÓN: 27 de marzo de 2013

CORRESPONDENCIA A: María Felice

Correo electrónico: marisa.felice2013@gmail.com

INTRODUCCIÓN

Las patologías malignas son la primera causa de muerte asociada a enfermedades en niños de entre 0 y 15 años de edad en la Ciudad Autónoma de Buenos Aires (CABA), además en esa franja se observan 12,4 casos nuevos cada 100.000 niños por año. A partir del Censo Nacional 2001, se estima que en Argentina existen 1.270 nuevos casos anuales.

La revisión de la bibliografía indica que las tasas actuales de supervivencia de las enfermedades malignas pediátricas son cercanas al 70-80% en instituciones de reconocida trayectoria internacional,¹⁻⁶ pero la realidad latinoamericana en general, y la argentina en particular, se encuentra muy lejos de dichos estándares.⁷⁻¹⁰ Como ejemplo, basta con revisar los resultados del tratamiento de las leucemias linfoblásticas agudas pediátricas: en las publicaciones internacionales alcanzan un

80% de probabilidad de sobrevida libre de eventos (pSLE), mientras que datos no publicados de Argentina revelan un 60-70%, de acuerdo con la información que puede inferirse a partir de los registros del Registro Onco-Hematológico Argentino (ROHA).¹¹ Esta diferencia seguramente es extrapolable a otros tumores.

Argentina cuenta actualmente con casi todo el arsenal terapéutico para afrontar el tratamiento de todas las enfermedades oncológicas conocidas. Por lo tanto, es fundamental analizar minuciosamente los motivos de una diferencia tan marcada en los resultados de pSLE. La reaparición de la enfermedad (recaída) es uno de los más importantes, así como los efectos tóxicos del tratamiento y las complicaciones debidas al compromiso inicial de la enfermedad.

Para evitar las recaídas, los oncólogos intentan lograr una mejor adecuación del tratamiento. Los protocolos actuales contemplan este punto a través de la utilización de métodos diagnósticos eficaces y la definición de grupos de riesgo, que permiten administrar a cada paciente los recursos más apropiados. Además, los médicos y trabajadores sociales aúnan esfuerzos para evitar el abandono del tratamiento. Cabe también mencionar la valiosa tarea de las organizaciones de ayuda extra-hospitalarias (grupos de padres y otras entidades), que colaboran estrechamente con los distintos centros en varios aspectos dirigidos a la cura: traslados de los niños, suministro de medicamentos, alimentos para las familias, apoyo en la esfera emocional, producción de material de lectura para el apoyo y educación de los pacientes y sus padres durante la enfermedad.

En lo que se refiere a la mortalidad por el compromiso de la enfermedad y los efectos tóxicos del tratamiento, no existe un diagnóstico de situación ni una política orientada a trabajar sobre este parámetro. Pese a la falta de datos objetivos al respecto, diferentes equipos de salud creen que se trata de uno de los principales factores responsables de las diferencias en los pSLE cuando se comparan los resultados argentinos con los internacionales. Las muertes tempranas debidas al compromiso de la enfermedad o a su estadio avanzado a veces obedecen a complicaciones relacionadas con la demora en el diagnóstico (por ejemplo, el desarrollo de síndrome de lisis tumoral, compresión medular, tumores cerebrales diagnosticados en fases avanzadas, etc.).¹²⁻¹⁴ En otros casos, el problema radica en que los centros no pueden manejar estas complicaciones en tiempo y forma, tanto por falta de estructuras como de recursos humanos. Por otro lado, la aparición de efectos tóxicos requiere, además de un manejo adecuado, el alerta necesario para adoptar las medidas establecidas de manera oportuna. Los óbitos ocurridos suelen estar relacionados con una mala evolución de episodios de neutropenia febril, sangrados, complicaciones quirúrgicas, etc.

Las tasas de mortalidad en los niños con cáncer pueden guardar relación con múltiples factores: el estado nutricional de los pacientes en el momento del diagnóstico de la neoplasia, las condiciones socioculturales de la familia, el acceso a las medidas de soporte adecuadas ante las complicaciones

del tratamiento y el manejo médico oportuno.

El presente estudio plantea las siguientes preguntas: ¿Cuáles son las causas de fallecimiento de los pacientes pediátricos que padecen enfermedades hemato-oncológicas en Argentina? ¿Son evitables algunas de esas muertes?

En Argentina, la mortalidad por enfermedades malignas en la edad pediátrica ocupa un lugar relevante, y no se ha realizado hasta la fecha un estudio que analice sus causas. Dado que los resultados de sobrevida de las enfermedades malignas en Argentina son inferiores a los de los centros de referencia internacionales¹⁵⁻¹⁷ y que dichas diferencias no parecen estar vinculadas con la falta de medicamentos adecuados, es necesario analizar las causas de ese déficit comparativo.

A partir del reconocimiento de las causas de la mortalidad, el estudio se propuso delinear estrategias tendientes a evitarlas. El Hospital de Pediatría Garrahan (HPG) posee experiencia previa en el trabajo de apoyo con otros centros a través de un programa de referencia y contrarreferencia, desarrollado sobre todo con el Hospital de Niños de Tucumán. Los profesionales del HPG desarrollan actividades de asesoramiento y docencia, para lo cual viajan periódicamente a Tucumán y comparten jornadas de trabajo en el establecimiento mencionado; además, mantienen un contacto permanente vía Internet y reciben a los pacientes de mayor complejidad. El programa apunta fundamentalmente a que los niños con enfermedades hemato-oncológicas malignas tengan las mismas posibilidades de cura en los distintos centros del país. Para ello, se trabaja en la transferencia de tecnología, la formación de recursos humanos, la derivación oportuna de pacientes de alto riesgo, etc.

Los objetivos del presente estudio fueron: 1) analizar retrospectivamente las causas de mortalidad en niños con cáncer en los centros seleccionados entre enero de 2000 y diciembre de 2010; 2) caracterizar los óbitos en función del momento en que se produjeron; 3) relacionar las causas de muerte con las complicaciones de la enfermedad, los efectos tóxicos del tratamiento, la progresión de la enfermedad o segundas neoplasias y otros factores (accidentes u otros hechos no predecibles); 4) identificar los factores relacionados con la ocurrencia de la muerte en cada uno de los centros participantes en el estudio (causas de comorbilidad, síndromes asociados, demoras en el diagnóstico o tratamiento, cambios de diagnóstico); 5) analizar características particulares relacionadas con la tasa de letalidad de dichos centros.

MÉTODOS

Se realizó un estudio cuantitativo, con un diseño descriptivo, transversal y retrospectivo

Para obtener un resultado aproximado de la realidad argentina se invitó a participar a numerosos centros del país, especialmente de nivel público.

Las instituciones que inicialmente aceptaron participar del estudio fueron 16 (con el centro coordinador del HPG) y los becarios, 6 (incluido el del HPG). El proyecto abarcó 16 centros en total: Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P.

Garrahan (CABA), Hospital del Niño Jesús (Tucumán), Hospital Pediátrico Dr. Avelino Castelán (Chaco), Hospital Juan Pablo II (Corrientes), Hospital Materno Infantil (San Isidro), Hospital Interzonal de Niños Eva Perón (Catamarca), Hospital de Niños de Salta (Salta), Hospital Dr. Héctor Quintana (Jujuy), Hospital de Niños Eva Perón (Santiago del Estero), Hospital Provincial de Pediatría Fernando Barreyro (Misiones), Hospital de Niños de la Santísima Trinidad (Córdoba), Hospital San Roque (Entre Ríos), Hospital Juan C. Navarro (San Juan), Hospital de Niños Pedro de Elizalde (Buenos Aires), Hospital de Niños Sor María Ludovica (Servicio de Oncología y Servicio de Hematología, La Plata) y Hospital de Clínicas José de San Martín (CABA).

Durante el desarrollo del estudio, dos centros plantearon la imposibilidad de colaborar con la recolección de datos debido a problemas personales, en uno de los casos, y a la falta de registros adecuados de los pacientes fallecidos, en el otro. Finalmente, la recolección de datos pudo realizarse en 14 de los 16 centros que inicialmente habían definido su participación.

En el establecimiento de La Plata, el análisis se realizó de forma independiente, ya que los servicios de Hematología y Oncología funcionan separadamente.

El ROHA aportó los datos del universo total de pacientes diagnosticados y las cifras de los pacientes fallecidos del período bajo estudio de los centros participantes, los que concentraban el 80% de los casos de Argentina.¹¹

La población estuvo constituida por todos los pacientes

pediátricos diagnosticados y fallecidos con enfermedades malignas hemato-oncológicas (clasificadas de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud) en los distintos centros participantes entre enero de 2000 y diciembre de 2010. A partir del listado de pacientes fallecidos proporcionado por el ROHA, ingresaron al estudio todos aquellos pacientes de los cuales se obtuvieron los registros e historias clínicas aportados por los profesionales responsables de los distintos servicios de Hemato-Oncología (ver Tabla 1).

Se utilizaron cuatro fuentes de datos, que abarcaron los registros de los servicios de: 1) Hemato-Oncología; 2) Anatomía-Patológica; 3) Guardia (para identificar el fallecimiento de pacientes hemato-oncológicos cuyo evento no se encontraba en los registros de los servicios de Hemato-Oncología); y, además, 4) registro de los pacientes fallecidos en los centros participantes en el período señalado aportado por el ROHA.

En cuanto a los registros de los servicios de Hemato-Oncología, en caso que los datos aportados por los mismos hubieran sido insuficientes para la recolección de los datos, fue necesaria la revisión de las historias clínicas de los pacientes detectados en las cuatro fuentes de datos.

La tasa de letalidad se calculó como la proporción de fallecidos sobre los diagnosticados en el período bajo estudio.

Las variables analizadas se dividieron en dos grandes grupos:

a) Perfil institucional de los centros participantes: Aportado a través de entrevistas y un cuestionario que respondieron los responsables de cada centro, y en el que se relevaron

TABLA 1. Casos diagnosticados por año, total de casos diagnosticados, pacientes fallecidos e historias clínicas analizadas en los diferentes centros participantes. 2000-2010.

Centro	Promedio anual de casos diagnosticados (datos ROHA)	Casos totales diagnosticados	Pacientes fallecidos (registros de los centros)	Historias clínicas analizadas (%)	Tasa de letalidad (%)
1	33	321	138	54 (42)	42,9
2	28	304	136	99 (73)	44,7
3	33	321	115 (4 del centro 16)	83 (70)	35
4	10	100	39	36 (92)	39
5	12	109	46 (30 del centro 10)	46 (100)	38 (2000-2005) 24 (2006-2010)
6	29	133	-	-	-
7	23	197	97	56 (58)	49
8	20	188	57	56 (99)	30,3
9	28	277	95	35 (35)	35,4
10	53	-	-	-	-
11	10	94	25	25 (100)	25
12	19	198	59	49 (83)	30
13	44	436	169	141 (83)	38,7
14-A	38	363	64	46 (72)	18
14-B	45	436	100	83 (83)	22,9
15	10	100	30	30 (100)	30
16	351	3.532	754	536 (71)	21,3

Fuente: Elaboración propia basada en datos del ROHA, los registros de los centros y las historias clínicas.

características fundamentales de cada institución: equipamiento, recursos humanos, etc.

b) Datos de los pacientes fallecidos incluidos en el estudio:

- Del paciente: Nombre, documento nacional de identidad, sexo, estado nutricional, síndromes asociados considerados como causas de comorbilidad, edad al momento del diagnóstico de la enfermedad maligna.

• De la patología: Diagnóstico, cambios en el diagnóstico, estadio/grupo de riesgo, fechas de primera consulta, de diagnóstico y de inicio de tratamiento, respuesta al tratamiento (remisión completa/parcial, respuesta nula, progresión de enfermedad), eventos adversos (recaída, progresión, segunda enfermedad maligna). Se definió en cuántos de los pacientes fallecidos se había realizado un cambio en el diagnóstico de la patología oncológica de base. Se analizaron las demoras (mayores a cuatro semanas) tanto para arribar al diagnóstico de la enfermedad maligna como durante la administración del tratamiento específico. En este ítem, todos los datos fueron establecidos sobre la base de los registros de los respectivos centros y la información aportada por sus responsables.

• Del evento: Fecha de fallecimiento, estatus al momento del fallecimiento (antes de iniciar el tratamiento, en remisión completa, luego de la recaída o progresión de la enfermedad), causa de muerte, autopsia.

Las causas de muerte de los pacientes se clasificaron a través del análisis de sus historias clínicas y de la discusión con los responsables de los respectivos servicios en cada centro, de acuerdo con el siguiente listado previamente establecido:

a) Muertes antes del inicio del tratamiento: progresión de enfermedad, complicaciones metabólicas iniciales [Síndrome de lisis tumoral aguda (SLTA), insuficiencia renal aguda (IRA, etc.), complicaciones mecánicas (compresión de vía aérea, etc.), hipertensión endocraneana.

Se incluyó a los pacientes que fallecieron antes de recibir un tratamiento y también a quienes no habían sido sometidos a un procedimiento diagnóstico, cuya enfermedad maligna se confirmó *post mortem* o por autopsia.

b) Muertes tempranas, fase de inducción: sangrado (SNC, etc.), episodio infeccioso (respiratorio, abdominal, etc.), sepsis, efecto tóxico de la quimioterapia, complicación quirúrgica aguda.

Se incluyeron las muertes producidas en etapas tempranas del tratamiento (durante el primer mes desde el momento del diagnóstico).

c) Muertes durante el tratamiento, en remisión completa/ con respuesta parcial: sangrado (SNC, etc.), episodio infeccioso (respiratorio, abdominal, etc.), sepsis, efecto tóxico de la quimioterapia, complicación quirúrgica aguda. También se incluyeron las muertes producidas tras constatar la respuesta al tratamiento instaurado, es decir, tras documentar la remisión completa de la enfermedad.

d) Muertes no relacionadas con la enfermedad o el tratamiento: sobre todo, accidentes.

e) Muertes tras la recaída o progresión de la enfermedad: progresión de enfermedad posterior a la recaída, otra causa (infecciosa, compresiva, metabólica, sangrado, etc.), causa

tóxica relacionada con el tratamiento de la recaída o recidiva, desarrollo de una segunda enfermedad maligna.

Se incluyó a los pacientes que presentaron una recidiva o recaída de la enfermedad neoplásica, hubieran o no recibido un nuevo tratamiento para dicho evento.

f) Muertes de pacientes perdidos del seguimiento: progresión de enfermedad posterior a la recaída, otra causa posterior a la progresión o recaída (infecciosa, compresiva, metabólica, sangrado, etc.), otra causa relacionada con factores externos (administración de diversos medicamentos, tóxicos, etc.).

Se incluyó a los pacientes con diagnóstico de enfermedad maligna que habían sido perdidos del seguimiento y que repentinamente llegaron fallecidos a la institución que los trataba u otra, o que murieron rápidamente después de regresar al hospital.

El estudio tuvo cuatro ejes básicos:

• Trabajo en terreno: Llevado a cabo por cada uno de los becarios encargados de la recolección de datos. Se realizaron entrevistas con los responsables de cada uno de los centros participantes, para que ayudaran a definir la población de casos a analizar, las causas de muerte (cuando no era posible determinarlas a través de las historias clínicas) y las características particulares del centro.

• Comunicación a distancia: Entre los becarios y la coordinación; realizada vía Skype de manera semanal o quincenal.

• Reunión presencial: Entre los becarios y la coordinación; efectuada durante la visita a alguno de los centros participantes.

• Reuniones grupales de evaluación de los datos recolectados con participación de los becarios para homogeneizar las bases de datos con la información recogida y evaluar los resultados del estudio.

El instrumento para la recolección fue una base de datos, diseñada *ad-hoc*, para incluir la información mencionada, realizar la clasificación temporal de los óbitos, establecer las causas de muerte en los diferentes centros y efectuar el análisis global posterior del estudio. Además se diseñó una planilla en Word, que fue suministrada a los respectivos responsables de cada centro a fin de obtener el perfil institucional.

En primera instancia se analizaron los datos por centro, para evaluar características propias y diferentes de las otras instituciones. Se evaluó la tasa de letalidad general (fallecidos-pacientes diagnosticados) y de acuerdo con cada patología. Se clasificó a los fallecidos según las causas antes mencionadas.

Tras la devolución de este análisis a las autoridades y responsables de los servicios de Hemato-Oncología, se propuso trabajar en el diseño de estrategias adecuadas para revertir las situaciones evitables.

El plan diseñado fue enviado a los 16 centros, cuyos comités de ética debían determinar si estaban de acuerdo con la participación en el estudio. Allí donde no se contaba con un comité de ética, la aprobación fue realizada por las autoridades hospitalarias (directores) o por comités de centros nacionales (como en el caso del HPG).

RESULTADOS

De los 16 centros que aceptaron la convocatoria, el análisis fue posible en 14, aunque en uno de éstos los registros resultaron deficientes para analizar las causas de mortalidad: por un lado, el porcentaje de historias clínicas disponibles era muy bajo (35%) respecto al listado de defunciones proporcionado por el ROHA; además, los datos eran incompletos.

Las tablas 1, 2 y 3 reflejan los datos obtenidos, incluidos todos los centros analizados.

- Centro 1: En el 17% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las causas de fallecimiento fueron cuadros infecciosos, sangrado y complicaciones debidas al SLTA en proporciones iguales. El 77,8% de los pacientes fallecidos habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica. Uno de los principales problemas fueron los registros insuficientes y el acceso a ellos para el análisis.

- Centro 2: En el 35% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las causas de fallecimiento fueron cuadros infecciosos (43%), sangrado (26%) y complicaciones debidas al SLTA, toxicidad del tratamiento, complicaciones quirúrgicas o accidentes no relacionados con la enfermedad de base (31% restante). En la mayor parte de los pacientes fallecidos se observó un claro deterioro clínico, relacionado sobre todo

con la demora en la etapa diagnóstica (59%). Este retraso estuvo marcado por la falta de recursos humanos especializados en las técnicas indispensables, que determinó uno de los porcentajes más altos de cambios de diagnóstico de todos los centros. El 63% de los pacientes fallecidos habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica. Uno de los principales problemas fue que no se pudieron analizar los registros de los pacientes fallecidos con diagnóstico de tumores del SNC.

- Centro 3: En el 28% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, las causas de fallecimiento fueron cuadros infecciosos (87%) y sangrados o tumores resistentes (13% restante). El 64% de los pacientes fallecidos habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica. Uno de los principales problemas fueron los registros insuficientes y el acceso a ellos para el análisis. Desde el punto de vista específico del centro, una de las mayores dificultades fue el manejo de la urgencia de las complicaciones infecciosas de estos pacientes, sobre todo para la cobertura durante el período de guardia y fines de semana.

- Centro 4: En el 28% de los registros analizados, las muertes se produjeron durante las fases iniciales del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la enfermedad. En este grupo de pacientes, la causa de fallecimiento más frecuente fueron los cuadros infecciosos (90%), y sólo hubo un caso de tumor que mostró progresión. El 72% de los pacientes fallecidos

TABLA 2. Causas de comorbilidad, demoras en el diagnóstico, cambios diagnósticos y pacientes con desnutrición < percentilo 3.

Centro	Cambios de diagnóstico (%)	Demoras en diagnóstico o tratamiento (%)	Síndromes asociados (%)	Pacientes desnutridos <percentilo 3 (%)
1	1	13 (24)	6	4 (7,4)
2	8 (8)	58 (59)	15 (15)	26 (25)
3	4 (5)	7 (8)	6 (7)	31 (37)
4	1 (2,8)	-	5 (14)	2 (5,6)
5	5 (11)	3	2	-
6	-	-	-	-
7	1 (1,8)	13 (23)	8 (14)	9 (16)
8	-	Datos insuficientes	2	Datos insuficientes
9	2	15 (43)	2	16 (46)
10	-	-	-	-
11	-	-	1	7 (27)
12	-	18 (37)	6	2
13	2 (1,4)	11 (7,8)	18 (13)	16 (11)
14-A	1 (2,2)	2 (4,4)	2 (4,4)	3 (6,5)
14-B	2 (2,4)	8 (9,6)	8 (9,6)	5 (6)
15	1 (3)	3 (10)	8 (27)	3 (10)
16	21 (4)	26 (4,8)	34 (6,3)	22 (4)

Fuente: Elaboración propia.

TABLA 3. Clasificación temporal del óbito según los centros participantes.

Centro	Muertes previas al tratamiento	Muertes tempranas	Muertes durante el tratamiento (en RC* o RP†)	Muertes tras la recaída o progresión (%)	Muertes no relacionadas con la enfermedad	Desconocida / Pacientes perdidos del seguimiento
1	-	5	4	42 (77,8)	-	3
2	4	19	12	63 (63)	-	1
3	1	12	14 (4 del centro 16)	53 (64)	-	2
4	-	4	6	26 (72)	-	-
5	2000-2005: 3 2005-2010: 2	2000-2005: 7 2005-2010: 2	2000-2005: 11 2005-2010: 4	2000-2005: 25 2005-2010: 9	-	-
6	-	-	-	-	-	-
7	1	8 (2 del centro 17)	10	36 (64)	-	1
8	9	9	8	30 (53)	-	-
9	1	6	5	23 (65)	-	-
10	-	-	-	-	-	-
11	-	2	4	19 (76)	-	-
12	1	4	6	38 (78)	-	-
13	3	19	23 (2 del centro 16)	87 (62)	1	6
14-A	-	1	1	39 (85)	2	3
14-B	-	10	27	42 (52)	1	2
15	4	5	8	12 (40)	-	1
16	15	65	92	357 (67)	2	1

*RC: Remisión completa; †RP: remisión parcial

Fuente: Elaboración propia.

habían sufrido una recaída o progresión de su enfermedad oncológica.

• Centro 5: Si bien el análisis incluyó al conjunto de los pacientes oriundos de la provincia, hasta 2005 casi todos los niños con enfermedades hemato-oncológicas malignas eran derivados a otros centros, especialmente al número 10 de este estudio. Por lo tanto, aunque se analizaron los datos de 46 pacientes fallecidos, sólo 16 de ellos murieron en este establecimiento. De todos modos, se abordaron las restantes 30 historias clínicas, ya que su información era valiosa y el centro 10 no podía participar del estudio. En 5 casos se detectaron cambios en el diagnóstico. No se identificaron pacientes desnutridos, aunque en el 39% de los casos este dato no se encontraba disponible. Con respecto a las demoras en el proceso diagnóstico o durante el tratamiento, sólo se determinaron en 3 pacientes, pero el dato no estaba disponible para los 30 fallecidos en otro lugar. La tasa de letalidad del centro fue del 38%, aunque durante los últimos cinco años se redujo al 24%. La Tabla 3 muestra los datos discriminados a partir de 2005. El 54% de los pacientes fallecieron tras la recaída o progresión de la enfermedad de base. En el período previo a 2005, los datos de la causa de mortalidad eran escasos e inadecuados para dicho análisis. A partir de ese año, el 43% de los pacientes fallecieron en etapas tempranas del tratamiento o en remisión completa o parcial de la enfermedad hemato-oncológica. En casi la mitad de esos

casos, la muerte se debió a infecciones; la toxicidad del tratamiento y sus secuelas correspondieron a la otra mitad.

• Centro 6: No pudo realizarse el análisis por falta de registros y de historias clínicas correspondientes a los pacientes fallecidos.

• Centro 7: Entre las historias clínicas sin acceso para el análisis, la mayoría correspondía a tumores sólidos; entre las analizadas, a pacientes fallecidos con leucemias agudas y linfomas. El 36% de los decesos analizados se produjeron en etapas tempranas del tratamiento, previas al mismo o durante la remisión completa o parcial de la enfermedad maligna. En este grupo, la principal causa de muerte estuvo relacionada con infecciones (60%), seguida por episodios de sangrado y complicaciones secundarias al SLTA. El 64% de los pacientes fallecieron tras la recaída o progresión de la enfermedad hemato-oncológica.

• Centro 8: La falta de datos impidió evaluar adecuadamente la presencia de causas de comorbilidad de muchos de los pacientes fallecidos, así como su estatus nutricional o la demora en la etapa diagnóstica o durante el tratamiento. De los casos analizados, el 53% falleció tras haber presentado una recaída o progresión de la enfermedad hemato-oncológica. En el 47% restante la muerte se produjo antes del inicio del tratamiento (16%), durante sus etapas tempranas (16%) o tras haberse presentado una remisión completa o parcial de la enfermedad. En estos tres grupos de pacientes, el 20% de los fallecimientos se

debieron a complicaciones infecciosas, otro 20% a sangrados y el restante 60% se distribuyó entre complicaciones quirúrgicas, toxicidad de la quimioterapia y progresión de la patología de base.

- Centro 9: La muy escasa disponibilidad de historias clínicas y registros sólo permitió analizar (con severos déficits) el 35% de los pacientes fallecidos. El 35% de los casos en cuestión correspondieron a muertes previas al inicio del tratamiento, tempranas o en remisión completa/parcial; el 60% de estos fallecimientos se debieron a cuadros infecciosos graves, y el resto, a sangrado, progresión de la enfermedad o causa desconocida. El 65% de los pacientes fallecieron después de una recaída o progresión de su enfermedad de base.

- Centro 10: Por razones personales de su responsable, no pudo realizarse el análisis.

- Centro 11: Dedicado casi exclusivamente a las enfermedades malignas hematológicas, casi todos los pacientes con tumores sólidos eran derivados a otros centros. Si bien el ROHA aportó el dato de 11 pacientes fallecidos, se accedió a las historias clínicas de 25. Entre estos pacientes fallecidos, el 72% lo hizo tras haber desarrollado una recaída o progresión de su enfermedad de base. El 28% restante correspondió a muertes tempranas o durante la remisión completa, con las infecciones como causa principal.

- Centro 12: Se observaron retrasos en la administración de los tratamientos quimioterápicos por falta de provisión de los respectivos agentes. Un 22% de los fallecimientos se produjo antes del tratamiento, durante su primer mes o en remisión completa. En este grupo, la principal causa de muerte correspondió a un episodio de infección severa, seguido por sangrado y complicaciones mecánicas.

- Centro 13: Uno de los principales problemas fueron las muertes por complicaciones infecciosas severas en etapas tempranas del tratamiento o tras haberse alcanzado la remisión completa o parcial. El 32% de los registros analizados correspondieron a muertes tempranas, sin tratamiento o durante la remisión completa. El 74% de ellas se debieron a episodios infecciosos severos; el 26% restante, a sangrados, complicaciones quirúrgicas, toxicidad de la quimioterapia o complicaciones secundarias a hipertensión endocraneana.

- Centro 14-A: Aquí sólo se analizó la letalidad en los pacientes con tumores sólidos.

- Centro 14-B: Se analizó la tasa de letalidad entre los diagnosticados de las enfermedades hematológicas en el mismo hospital del centro 14-A. Las muertes tempranas y durante la remisión completa correspondieron al 45% de los registros analizados; de ellas, el 54% se debieron a complicaciones infecciosas severas. En el 11% de los casos, la causa de muerte fueron las complicaciones relacionadas con el trasplante de células precursoras hematopoyéticas (TCPH), uno de los tratamientos realizados en el establecimiento. La mitad de los casos analizados fallecieron tras la recaída de la enfermedad.

- Centro 15: La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico fue superior a la de los otros centros (15

años frente a 7-8 como valor mayoritario). Esto seguramente obedece a que se trata de un centro general, con mayor derivación de adolescentes. El 60% de los fallecimientos correspondió a muertes previas al diagnóstico, tempranas o en remisión completa (el 40%, por complicaciones infecciosas severas; el 20%, por episodios de sangrado), mientras que el 40% restante se produjo después de la recaída o progresión de la enfermedad de base.

- Centro 16: El 67% de los fallecimientos analizados se produjeron tras la recaída o progresión de la enfermedad de base; el 33%, antes del inicio del tratamiento, en etapas tempranas o durante la remisión completa o parcial de los pacientes. En este último grupo, los episodios infecciosos severos (72%) fueron la principal causa de muerte, seguida de sangrados (10%), complicaciones quirúrgicas (7,5%) y de otro tipo (del SLTA, mecánicas, secundarias al TCPH), toxicidad, etc.

Algunos problemas fueron comunes a todos los centros: por ejemplo, la dificultad en el acceso a las historias clínicas (especialmente de los pacientes fallecidos con tumores del SNC) y las deficiencias en el llenado de los registros, lo que en muchos casos impidió definir claramente la causa de muerte de los pacientes. En todos los centros (excepto el 14 A, donde sólo se evaluaron datos de pacientes fallecidos con tumores sólidos), la patología más frecuente fue la leucemia aguda. La principal causa de muerte durante las etapas iniciales del tratamiento y en remisión completa fue la ocurrencia de episodios infecciosos severos.

En algunos de los centros (sobre todo 1, 2, 3 y 12), las entrevistas con los responsables permitieron detectar una superposición de funciones entre médicos pediatras, hematólogos y oncólogos.

DISCUSIÓN

El análisis de la mortalidad en general, y de las enfermedades hemato-oncológicas malignas pediátricas en particular, constituye un elemento de aprendizaje para los profesionales de la salud. La tarea implica detectar fundamentalmente aquellas muertes que podrían ser evitables a partir de la identificación de determinados problemas y errores. El hecho de que tantos centros hayan aceptado participar del estudio evidencia un importante sentido de autocrítica y deseo de superación; además, refleja la preocupación por un tema no explorado en forma suficiente en Argentina.

La mortalidad en las etapas tempranas del diagnóstico y tratamiento de las enfermedades hemato-oncológicas malignas, o luego de haberse alcanzado la remisión completa o parcial de la patología, corresponde en general a complicaciones y a los efectos tóxicos del tratamiento. El número de fallecimientos podría reducirse con recursos humanos entrenados en el soporte de estos pacientes, estructuras edilicias adecuadas, medicamentos y demás medidas necesarias. Las muertes producidas después de la recaída o progresión de la enfermedad de base representan otro capítulo. Pueden estar relacionadas con la agresividad del tumor o con la administración incompleta o inadecuada

del tratamiento; por lo tanto, requieren un estudio posterior para su mejor definición.

Una problemática común en prácticamente todos los centros fue el deficiente llenado de las historias clínicas, lo que dificultó la recolección de datos y el análisis de las causas de fallecimiento de los pacientes. Esto se verificó sobre todo en el caso de los tumores del SNC. En muchas oportunidades no se contaba con ningún tipo de registro de los pacientes, y las historias clínicas eran inexistentes; lo único que se sabía es que se había realizado un diagnóstico por imágenes y una intervención quirúrgica.

En los centros 1, 2 y 7, la letalidad entre los diagnosticados superó el 40%, con cifras situadas muy por encima de las esperadas y causas probablemente variadas: deficiencias estructurales (falta de aislamientos adecuados), carencia de estudios complementarios para arribar a un correcto diagnóstico, déficit en materia de recursos humanos calificados (médicos y no médicos), etc.

En otros centros, como el 5, pudo observarse que la creación de un servicio de Hemato-Oncología en el hospital provincial logró disminuir enormemente las tasas de letalidad en los pacientes derivados.

En el centro 2 se detectó un claro deterioro de muchos pacientes con diagnóstico de enfermedades malignas, probablemente por una demora importante en el acceso a los establecimientos de mayor complejidad y por una falta de alerta o sospecha de estas enfermedades. Otra de las dificultades para contar con un diagnóstico preciso y oportuno de la patología hemato-oncológica más frecuente (leucemia aguda) fue la falta de personal para la observación de médulas óseas. En el caso de los tumores sólidos, existieron problemas para obtener el resultado de los estudios de inmunohistoquímica, que no se efectúan en el centro y deben ser indicados para su realización en otra institución. Esta problemática es compartida por varios centros participantes.

En el centro 3, el análisis de las historias clínicas de los pacientes fallecidos puso de manifiesto una problemática local latente, relacionada con la falta de detección de infecciones graves por parte del personal de guardia. Esto reveló la necesidad de formación continua y la desproporción existente entre el número de pacientes asistidos y el recurso humano calificado para su atención.

En el centro 4 (con un bajo número de nuevos pacientes por año), la distribución temporal de los óbitos y sus causas estuvieron de acuerdo con lo esperado. Las cifras de muertes tempranas no fueron altas, ni tampoco las vinculadas a los efectos tóxicos del tratamiento. Por lo tanto, los fallecimientos posteriores a la reaparición de la enfermedad probablemente guardaron relación con factores que, en su mayoría, no dependían de la capacidad del grupo tratante.

En centros como el 7, la cifra cruda de letalidad mostró que la mitad de los niños con diagnóstico de enfermedades hemato-oncológicas fallecieron debido a ellas.

En el centro 8, casi la mitad de las muertes se debieron a complicaciones en las etapas iniciales del diagnóstico y el tratamiento, pese a que la letalidad final se encontraba

en un 30% de los casos diagnosticados.

En centros como el 4 y el 15, donde el promedio anual de nuevos pacientes era bajo, la letalidad probablemente se vio sesgada por este factor, pero la recolección de datos fue excelente y permitió analizar prácticamente todos los registros de los pacientes fallecidos.

En el centro 12, la demora en la administración de los tratamientos (debida, en muchos casos, a la falta de aprovisionamiento de los agentes citostáticos por las entidades responsables) influyó al evaluar el momento del fallecimiento de los pacientes, en los casos ocurridos tras la recaída o progresión de la enfermedad de base.

El centro 13 mostró una tasa de letalidad inesperadamente alta, con casi un 40% de fallecimientos ocurridos en etapas tempranas del tratamiento y relacionados con complicaciones infecciosas severas.

En el caso de las muertes producidas durante las etapas iniciales del tratamiento y tras alcanzarse la remisión completa o parcial, la primera causa fueron los episodios infecciosos. Para algunas patologías, como la leucemia mieloblástica aguda (LMA), en algunos centros prácticamente no se encontraron pacientes sobrevivientes durante el período del estudio.

También debe considerarse el dato de la edad media más elevada en el centro 15, ya que es conocida la mayor morbi-mortalidad de los pacientes oncológicos durante la segunda década de vida. Por lo tanto, los centros que atienden a esta población requieren herramientas de infraestructura y entrenamiento especiales, adecuadas a su situación de mayor riesgo.

La problemática referida a la superposición de funciones entre pediatras y hemato-oncólogos resulta de la sobrecarga en las tareas asistenciales de ambos grupos de profesionales. Esto deriva en una definición poco clara del papel a desempeñar y, finalmente, supone un obstáculo para llevar a cabo adecuadamente las tareas específicas de la propia especialidad.

Aunque se logró cumplir los objetivos planteados, en un número importante de centros públicos de Argentina, las dificultades para acceder a las historias clínicas y registros de los pacientes impidieron realizar la devolución de los datos a los diferentes centros y comenzar a diseñar estrategias tendientes a disminuir la mortalidad.

Las conclusiones más relevantes del presente estudio fueron las siguientes:

- En la mayoría de los centros de salud argentinos, la mortalidad de las enfermedades hemato-oncológicas malignas excede las cifras esperadas para este tipo de patologías.
- Las tasas de letalidad y la distribución temporal de los óbitos varían según los centros.
- La problemática varía en los distintos centros participantes y, por lo tanto, exige estrategias diferentes para abordarla.
- La principal causa de muerte durante las etapas tempranas de diagnóstico y tratamiento se encuentra relacionada con procesos infecciosos.
- Los centros con mayores demoras en el proceso diagnóstico presentan la mayor proporción de fallecidos en etapas tempranas.

- Los centros con demoras referidas a la administración del tratamiento presentan mayor número de muertes por progresión de la enfermedad de base.

- En la mayoría de los centros, los recursos humanos calificados son insuficientes. Esto exige adoptar programas de formación y fortalecimiento a largo plazo para revertir la situación.

- En algunos centros también es necesario mejorar el equipamiento y las estructuras para ofrecer a los pacientes un diagnóstico y tratamiento en tiempo y forma.

RELEVANCIA PARA POLÍTICAS E INTERVENCIONES SANITARIAS

El presente estudio evalúa la situación de numerosos centros públicos argentinos, donde se diagnostica y trata a un porcentaje importante de los niños con enfermedades hemato-oncológicas malignas, cuya mortalidad supera la esperada.

Para revertir la situación y lograr que los niños tengan las mismas oportunidades de curarse que en los países desarrollados, el primer paso indispensable es la toma de conciencia: se requieren políticas estatales de salud de carácter honesto, colaborativo y sostenible, que asuman el problema y trabajen en la elaboración de diversos programas orientados a proporcionar diagnóstico oportuno, formación de recursos humanos, equipamiento, medicamentos, etc.

A partir de la investigación realizada y otras experiencias, el centro coordinador y las instituciones participantes de este estudio podrían contribuir en la elaboración y puesta en marcha de dichas estrategias para revertir la mortalidad de los niños con cáncer en Argentina.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Sharp L, Cotton S, Little J. Descriptive Epidemiology. En: Little J (ed.). *Epidemiology of Childhood Cancer*. Lyon: IARC; 1999.
- Centers for Disease Control and Prevention, USA. Trends in Childhood Cancer Mortality, United States 1990-2004. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2007;56(48):1257-61.
- McGregor LM, Metzger ML, Sanders R, Santana VM. Pediatric Cancers in the New Millennium: Dramatic Progress, New Challenges. *Oncology (Williston Park)*. 2007;21(7):809-20.
- La Vecchia C, Levi F, Lucchini F, Lagiou P, Trichopoulos D, Negri E. Trends in Childhood Cancer Mortality as Indicators of the Quality of Medical Care in the Developed World. *Cancer*. 1998;83(10):2223-7.
- Kaspers GJL, Creutzig U. Editorial: Pediatric Acute Myeloid Leukemia: International Progress and Future Directions. *Leukemia*. 2005;19(12):2025-29.
- Bluhm EC, Ronckers C, Hayashi RJ, Neglia JP, Mertens AC, Stovall M, et al. Cause-Specific Mortality and Second Cancer Incidence after Non-Hodgkin Lymphoma: A Report from the Childhood Cancer Survivor Study. *Blood*. 2008;111(8):4014-21.
- Cerda J, Romero MI, Wietstruck MA. Mortalidad por cáncer infantil en Chile. Modelo de transición epidemiológica en la infancia. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(5):481-7.
- Piñeros M, Gamboa O, Suárez A. Mortalidad por cáncer infantil en Colombia durante 1985 a 2008. *Rev Panam Salud Pública*. 2011;30(1):15-21.
- Armendariz H, Fernández Barbieri MA, Freigeiro D, Lastiri F, Felice MS, Dibar E. Argentine Group for the Treatment of Acute Leukemia (GATLA). Treatment

RELEVANCIA PARA LA FORMACIÓN DE RECURSOS HUMANOS EN SALUD

La experiencia de uno de los centros participantes en el estudio demuestra claramente que la incorporación de recursos humanos idóneos puede revertir el problema de la mortalidad.

Por un lado, es necesario fortalecer los existentes a través de un programa de formación continua; por el otro, se requiere contar con más profesionales en las diversas áreas involucradas en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes: pediatras, hemato-oncólogos pediatras, bioquímicos, biólogos, especialistas en cuidados intensivos, enfermeras, especialistas en imágenes, cirujanos, etc.

RELEVANCIA PARA LA INVESTIGACIÓN EN SALUD

A partir del presente estudio pueden desarrollarse varias líneas de investigación, que analicen centro por centro, patología por patología y región por región las causas de la mortalidad de las enfermedades hemato-oncológicas malignas en pediatría.

La disminución de las tasas de letalidad existentes, tarea que corresponde a la responsabilidad del Estado, es el paso inevitable para desarrollar luego una investigación adecuada en el campo de la hemato-oncología pediátrica. Si las tasas detectadas no se reducen a su mínima expresión, cualquier estudio tendrá el sesgo de los pacientes perdidos a causa de esta mortalidad y, por lo tanto, no contribuirá a ofrecer las mismas posibilidades de curación que en países desarrollados.

DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERESES

No hubo conflicto de intereses durante la realización del estudio.

Strategy and Long Term Results in Pediatric Patients Treated in Two Consecutive AML-GATLA Trials. *Leukemia*. 2005;19(12):2139-42.

¹⁰ Pearce MS, Parker L. Childhood Cancer Registrations in the Developing World: Still more Boys than Girls. *Int J Cancer*. 2001;91(3):402-6.

¹¹ Moreno F, Schwartzman E. Registro Oncopediátrico Hospitalario Argentino (ROHA), Resultados 2000-2005. 2a edición. Buenos Aires: Fundación Kaleidos; 2008.

¹² Hamre MR, Williams J, Chuba P, Bhambhani K, Ravindranath Y, Severson RK. Early Deaths in Childhood Cancer. *Med Pediatr Oncol*. 2000;34(5):343-7.

¹³ Guyer B, MacDorman MF, Martin JA, Peters KD, Strobino DM. Annual Summary of Vital Statistics 1997. *Pediatrics*. 1998;102(6):1333-49.

¹⁴ Botana C, Alfaro E, Chantada G, Zubizarreta P, Rose A, Felice M, et al. Evaluación y seguimiento de los niños y adolescentes sobrevivientes de cáncer pediátrico. *Medicina Infantil*. 2007;14:87-91.

¹⁵ Vowels MR, Lam-Po-Tang PR, Ford D, Mameghan H, O'Gorman-Hughes DW, Ziegler JB, et al. Bone-Marrow Transplantation for Haematological Malignancy in Childhood. *Med J Aust*. 1986;144(7):347-50.

¹⁶ Fraquelli L, Latella A, Palladino M, Barsotti D, Onoratelli M, Lamberti M, et al. Morbi-mortalidad relacionada con infecciones durante la fase de inducción en pacientes con leucemia linfoblástica aguda recaída. *Medicina Infantil*. 2007;14:101-107.

¹⁷ Felice MS, Rossi J, Gallego MS, Alfaro E, Zubizarreta P, Fraquelli L, et al. Evolución en el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en el Hospital de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. *Medicina Infantil*. 2007;14:92-100.

REVISIONES

APORTES Y CONSIDERACIONES SOBRE LA INFECCIÓN POR LOS VIRUS LINFOTRÓPICOS T HUMANOS TIPO 1 Y 2 EN ARGENTINA

Contributions and Considerations on Infections by Human T-Lymphotropic Virus 1 and 2 in Argentina

Mirna Biglione,¹ Carolina Berini¹

¹ Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires.

INTRODUCCIÓN

Características generales

Los virus linfotrópicos T humanos (HTLV) son retrovirus que filogenéticamente se agrupan con los virus linfotrópicos T simianos (STLV), dentro de los virus linfotrópicos T de primates (PTLV). Se postula que los HTLV surgieron como consecuencia de transmisiones interespecie ocurridas milenios atrás en el continente africano, que la llegada a América se produjo con las primeras migraciones humanas precolombinas desde Asia y que en tiempos poscolombinos también fueron introducidos por esclavos provenientes de África e inmigrantes de Japón.¹

El objetivo de la revisión fue describir las características epidemiológicas, los diagnósticos y las enfermedades que se asocian al HTLV-1/2 para proporcionar información sobre la situación de estas infecciones en Argentina y contribuir a la difusión de un problema de salud poco conocido en el ámbito de la salud pública.

METODOLOGÍA

La búsqueda bibliográfica fue sensible, sin restricción de idioma, y se realizó en las bases de datos PUBMED mediante la siguiente estrategia: (HTLV) AND (Argentina). También se recurrió a la *Cochrane Library* y se realizaron búsquedas libres con el motor Google. Se consideraron las publicaciones de autores líderes en el tema a nivel internacional y nacional.

Vías de transmisión y diagnóstico

El HTLV-1/2 se transmite de madre a hijo (TMH), por contacto sexual y por vía parenteral. Dado que el HTLV-1/2 se disemina en el organismo por expansión clonal de las células infectadas y sinapsis viral, raramente se encuentra el virus libre en plasma. Es así como la forma que presenta mayor infectividad es la del virus asociado a células. La TMH ocurre principalmente a través de la lactancia; si esta se prolonga más de seis meses, aumenta la probabilidad de adquirir la infección. La transmisión viral perinatal o intrauterina es mucho menos frecuente; la infección alcanza a un 2-5% de los niños que no fueron amamantados. La transmisión sexual es más eficiente de hombre a mujer y de hombre a hombre que de mujer a hombre. Un factor coadyuvante a tener en cuenta es la presencia de enfermedades de

transmisión sexual, como sífilis, infecciones genitales por *Chlamydia tracomatis*, herpes virus y úlceras genitales.² Ambos virus pueden transmitirse por transfusiones o intercambio de jeringas contaminadas.³

El diagnóstico se realiza mediante la detección de anticuerpos anti-HTLV-1/2 en plasma por técnicas de tamizaje. Las muestras repetidamente reactivas deben ser confirmadas por una técnica más específica como el Western Blot (WB). En los casos HTLV sin tipificar o indeterminados por WB, se recomienda realizar una reacción en cadena de la polimerasa anidada (n-PCR) para confirmar el tipo de infección (HTLV-1 o HTLV-2).⁴ La cuantificación de la carga proviral (CPV) mediante la técnica de PCR en tiempo real (RT-PCR) se utiliza para evaluar el pronóstico de la enfermedad y monitorear la eficacia de los tratamientos aplicados.⁵

HTLV-1

El HTLV-1 se encuentra globalmente diseminado e infecta a 15-25 millones de personas. Hay regiones endémicas con cifras de prevalencia muy elevadas ($\geq 15\%$) en el sur de Japón, África, Melanesia y en las islas Seychelles, intermedias (5-15%) en el Caribe y algunas regiones de África Occidental, y bajas ($< 5\%$) en Australia y países latinoamericanos. La seroprevalencia aumenta con la edad y es mayor en mujeres que en hombres. El HTLV-1 se encuentra también presente en donantes de sangre de diferentes países del mundo, con cifras de prevalencia que oscilan de 0,01 a 0,07% en áreas no endémicas y del 1 al 30% en poblaciones vulnerables, según el grupo y la región estudiada. Aunque únicamente el 1-5% de los portadores desarrollan una leucemia de células T del adulto (ATL) o mielopatía asociada a HTLV-1/paraparesia espástica tropical (HAM/TSP) a lo largo de sus vidas, ambas patologías son severas y aún no existe una terapia eficaz para combatirlas. Se ha señalado que la vía de infección primaria, la CPV del inóculo con el que se produce la infección y el haplotipo HLA del individuo son factores que estarían predisponiendo al desarrollo de una u otra de las patologías.⁶

HAM/TSP: Es un síndrome neurológico desmielinizante, caracterizado por un proceso inflamatorio en el sistema nervioso central que afecta primariamente la espina dorsal y el cerebro. Se manifiesta en individuos de edad adulta y

es más prevalente en mujeres. Su período de incubación es de 15 a 20 años si la vía de transmisión es de madre a hijo o de tipo sexual, y de tres meses a tres años cuando se produce por transfusión. Presenta una debilidad de los miembros inferiores, que se incrementa progresivamente hasta llegar a una discapacidad motora invalidante. Con el tiempo se establece una paraparesia espástica con aumento de reflejos tendinosos de miembros inferiores (hiperreflexia) y vejiga neurogénica, entre otros síntomas. A diferencia de la esclerosis múltiple, los nervios craneales no están involucrados y la función cognitiva no se encuentra afectada. Los criterios de diagnóstico de HAM/TSP han sido definidos por la Organización Mundial de la Salud.⁷ La confirmación del diagnóstico de pacientes con mielopatía progresiva crónica que no padecen inmunodeficiencia debe incluir la detección de anticuerpos específicos anti-HTLV-1 en suero y líquido cefalorraquídeo, además de excluir cualquier otra patología posible. Los corticoides y andrógenos sintéticos se utilizan para mejorar los síntomas, y las terapias con interferón y análogos de nucleósidos, para disminuir la expresión viral, aunque los resultados siguen siendo limitados.⁸

ATL: Es una leucemia linfocitaria T CD4+ endémica en el sur de Japón, donde fue descrita por primera vez en 1977. Tiene un período de incubación mínimo de 20 años, con una edad de presentación promedio de 50 años y prevalencia similar en ambos sexos. Se desarrolla con más frecuencia en individuos infectados por TMH. Se han registrado casos excepcionales de ATL postransfusional en individuos inmunocomprometidos y politransfundidos. La ATL presenta características clínicas semejantes a otras leucemias agudas. Son patognomónicos los linfocitos pleomórficos con núcleos hipersegmentados en forma de trébol en sangre periférica y la hipercalcemia. También se presentan formas clínicas crónicas, linfomatosas y latentes. El diagnóstico debe considerar características clínicas y resultados de laboratorio, tales como la morfología de linfocitos, el inmunofenotipo, la histología de los tejidos afectados en los casos de linfoma, los estudios serológicos para la detección de anticuerpos anti-HTLV-1 en plasma/suero y los estudios moleculares aptos para identificar el genoma viral en los cortes histológicos. El diagnóstico diferencial de ATL incluye otras leucemias de este tipo. La ATL aguda tiene un curso rápidamente progresivo con una supervivencia de seis a nueve meses, por lo cual es común el subdiagnóstico si no se cuenta con laboratorios especializados que permitan su clasificación certera y rápida antes de la evolución hacia un desenlace fatal. Hasta el momento, las terapias disponibles que implican el uso de antiretrovirales y quimioterapia, entre otras estrategias en estudio, presentan una eficacia mínima.⁹

HTLV-2

Se calcula que el HTLV-2 infecta a 3-5 millones de personas en el mundo; se halla en forma endémica en nativos de África y en comunidades originarias del continente americano. Similar al HTLV-1, se lo ha detectado en grupos de riesgo, donantes de sangre y mujeres embarazadas de diferentes

países. Aunque ha sido relacionado con enfermedades neurológicas similares a la HAM/TSP, con un aumento de la incidencia de neumonía, de infecciones y de la mortalidad, aún no se lo considera agente etiológico de una enfermedad específica.¹⁰

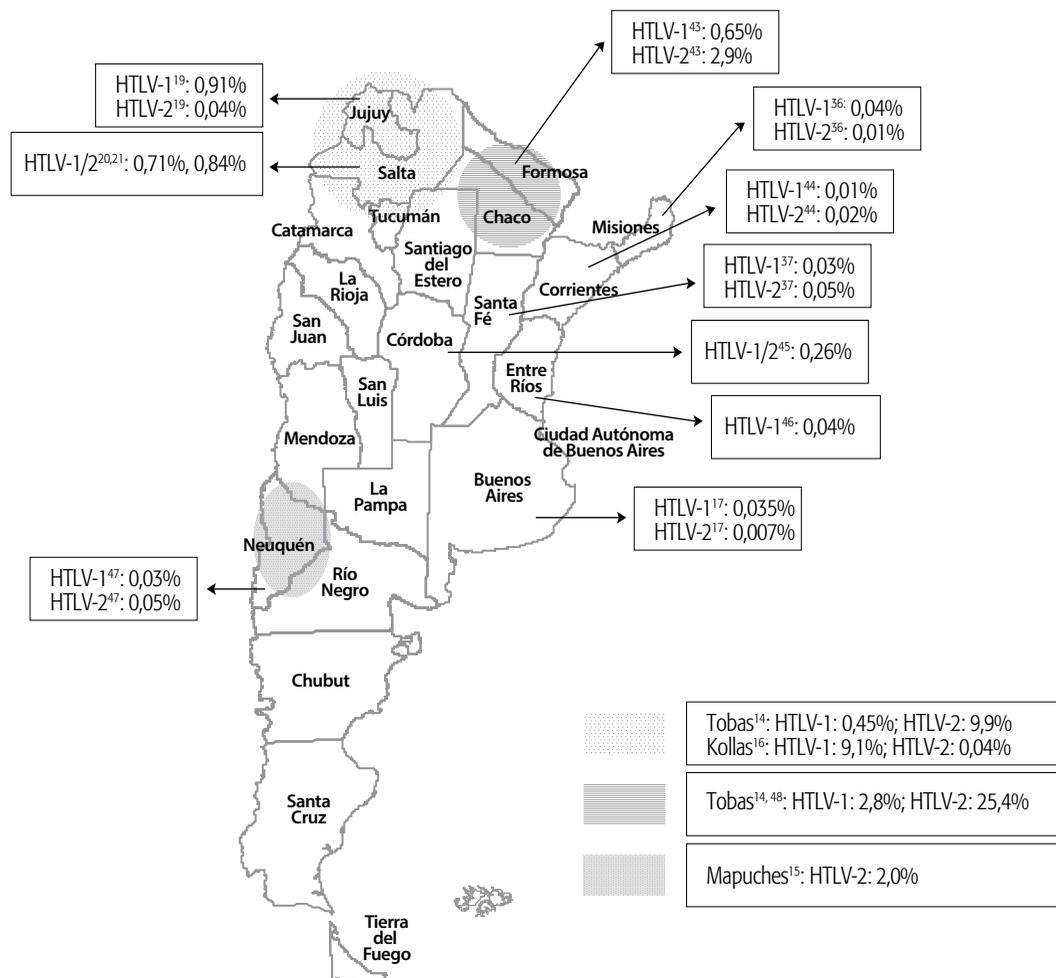
HTLV-1/2 en Argentina

La presencia de HTLV-1/2 fue reportada por primera vez en Argentina en 1989 en un grupo de usuarios de drogas inyectables (UDI) de la ciudad de Buenos Aires. Luego se fue detectando en otras poblaciones vulnerables.¹¹ En 1993 se observó que, al igual que en otras comunidades originarias del continente americano, la infección por HTLV-2 era endémica (3-14%) en los tobos y wichis de la región chaqueña, asimismo, se confirmó la importancia de la TMH (muy probablemente debido a los largos períodos de lactancia presentes en dichas poblaciones).¹²⁻¹⁴ Posteriormente se identificó el virus con alta prevalencia en una comunidad wichi establecida en Salta y en otra mapuche del Sur.^{14,15} A partir de 1994 se describió la presencia de ambos virus en donantes de sangre de Buenos Aires, con cifras de prevalencia similares a las observadas en países no endémicos.^{16,17} La infección por HTLV-1 también fue detectada en hemodializados de diferentes centros de Buenos Aires.¹⁸

Argentina era considerada como no endémica para la infección por HTLV-1 hasta que por primera vez se notificó una alta prevalencia en originarios kollas (2,3%) y donantes de sangre de las provincias de Jujuy (0,97%) y Salta (0,71-0,84%).^{16,19-21} Los primeros casos de HAM/TSP se describieron en Jujuy y en la ciudad de Buenos Aires,²²⁻²⁴ y en 1995 se registraron cinco casos de ATL en San Juan.²⁵ Hoy se sabe que tanto la infección por HTLV-1 como sus enfermedades asociadas, HAM/TSP y ATL, son endémicas en el noroeste argentino.^{22,26} Tal como ocurre en América Latina, existe una restricción étnica/geográfica para estas infecciones, con comunidades originarias del noroeste infectadas por HTLV-1 y otras de la región chaqueña por HTLV-2 (Figura 1). Un estudio publicado en 2005 por el Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS) de la Universidad de Buenos Aires, en colaboración con el Programa Nacional de SIDA y sus pares provinciales, confirmó la alta prevalencia de estos virus en donantes de sangre de las regiones antes mencionadas, con cifras bajas en el resto de Argentina.²⁷

En los últimos años, distintos informes fueron confirmando la circulación del HTLV-1/2 en poblaciones vulnerables (individuos infectados con VIH, UDI, trabajadoras sexuales y hombres que tienen sexo con hombres).²⁸⁻³⁰ Además, un estudio multicéntrico coordinado por el Grupo HTLV del INBIRS demostró la circulación de ambos virus en mujeres embarazadas de áreas no endémicas;³¹ incluyó un total de 2.403 mujeres, de las cuales 3 estaban infectadas por HTLV-1 (2 coinfectadas con VIH-1) y 3 por HTLV-2. Los casos positivos pertenecían a residentes en la ciudad de Buenos Aires, Neuquén y Ushuaia, y los antecedentes de riesgo

FIGURA 1. Prevalencia de la infección por HTLV-1/2 en donantes de sangre y en comunidades originarias de Argentina.



Fuente: Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires.

reportados fueron: ser pareja de individuos UDI o infectados con HTLV-1/2; haber nacido en un área endémica (Salta, Bolivia y Perú) o ser descendiente de personas originarias de allí. Todos los estudios poblacionales realizados por el Grupo HTLV del INBIRS han sido resumidos en la Tabla 1.

Además, al analizar el ADN mitocondrial de los individuos infectados con HTLV-1, un estudio realizado por nuestro grupo reveló la presencia de un componente autóctono predominante, detectando haplogrupos panamericanos (A2, B2, C1, D4h3a) de origen asiático en todos los kollas y en el 73% de los residentes de Buenos Aires. En el 27% restante se identificaron haplogrupos alóctonos, con 20% de origen euroasiático occidental, 5% africano y 2% asiático oriental. Estos datos resaltan la importancia del antecedente étnico como otro factor para la TMH del HTLV.

Aportes y consideraciones sobre la detección y notificación del HTLV-1/2

Desde 1989, el INBIRS ha realizado el diagnóstico de HTLV-1/2 a partir de muestras remitidas por diferentes profesionales de la salud, ofreciendo una atención integral al individuo

que solicita el diagnóstico (notificación del resultado final, asesoramiento médico y derivación a especialistas). Para que esto sea posible, es importante que las muestras reactivas sean confirmadas –dado el caso, molecularmente– y que exista una colaboración interdisciplinaria con otros profesionales de la salud. En relación con el diagnóstico, hay que elegir adecuadamente el equipo de tamizaje. La posibilidad de tener más falsos positivos implica dos inconvenientes: en el caso de donantes, un mayor descarte de unidades y/órganos supuestamente infectados; en el caso de aquellos individuos a los cuales no se les entrega un resultado final, un mayor costo generado por el circuito de búsqueda entre laboratorios y médicos. Además, hay que considerar la angustia de la persona que recibe dicho resultado y el esfuerzo por acceder al profesional adecuado, habida cuenta de que existe un escaso nivel de difusión y conocimiento sobre estos retrovirus. Aunque en Argentina la detección de anticuerpos para HTLV-1/2 en donantes de sangre es obligatoria desde noviembre de 2005,³² uno de los problemas persistentes es la notificación de resultados de la infección y las dificultades que debe afrontar el médico

para proporcionar la información correcta. Es por ello que, a partir de las recomendaciones y lineamientos elaborados por los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), el grupo de trabajo del Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (USPHS Working Group) y su propia expe-

riencia, el INBIRS publicó previamente una guía que puede aportar datos necesarios.³³ Por otro lado, para ofrecer un diagnóstico final completo siempre hay que confirmar los casos indeterminados por WB, incluido el Patrón HTLV Gag Indeterminado (HGIP, por su denominación en inglés: HTLV

TABLA 1. Estudios poblacionales sobre la infección por HTLV-1/2 en Argentina.

Población	HTLV-1	Prevalencia (%; n/N) HTLV-2	HTLV-1/2	Reclutamiento	Referencias	
Donantes de sangre	Corrientes	0,01% (1/9.422)	0,02% (2/9.422)	0,03% (3/9.422)	2007-2010	Borda, et al. 2012 ⁴⁴
	Buenos Aires	0,07% (21/28.483)	0,02% (7/28.483)	0,1% (28/28.483)	2003-2008	Berini, et al. 2010 ³⁵
	Misiones	0,04% (3/6.912)	0,01% (1/6.912)	0,07% (5/6.912)*	2008	Malan, et al. 2010 ³⁶
	Argentina	0,028% (35/123.233)	0,025% (31/123.233)	0,05% (68/123.233)†	1997-2002	Biglione, et al. 2005 ²⁷
	Santa Fe	0,03% (3/9.425)	0,05% (5/9.425)	0,1% (10/9.425)†	1997-2002	Brun, et al. 2004 ³⁷
	Jujuy	0,9% (129/14.228)	0,04% (6/14.228)	0,96% (138/14.228)‡	1994-1997	Biglione, et al. 1999 ¹⁶
Comunidades originarias	Kollas	9,8% (11/112)	-	-	2007	Eirin, et al. 2010 ³⁸
	Tobas	-	22,0% (23/105)	22,0% (23/105)	1993	Biglione, et al. 1999 ¹³
	Wichis	-	3,02% (62/2.051)	3,02% (62/2.051)	1992	Biglione, et al. 1999 ¹³
Poblaciones de riesgo	UDI	4,6% (8/173)	15,6% (27/173)	19,1% (33/173)§	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	TS	1,5% (9/613)	0,2% (1/613)	2,0% (10/613)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	HSH	0,4% (3/682)	-	0,4% (3/682)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	TBC	1,6% (3/187)	0,5% (1/187)	2,1% (4/187)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	ITS	1,0% (4/400)	-	1,0% (4/400)	2000-2003	Berini, et al. 2007 ²⁸
	VIH+	0,6% (1/174)	4,0% (7/174)	4,6% (8/174)	1999	Pando, et al. 2004 ³⁹
Mujeres embarazadas	0,12% (3/2.403)	0,12 (3/2.403)	0,25% (6/2.403)	2005-2009	Berini, et al. 2012 ³¹	
Individuos con WB indeterminados	13,2% (11/83)	2,4% (2/83)	13,2% (11/83)§	2000-2003	Berini, et al. 2007 ³⁴	

* Una muestra resultó positiva, pero no se pudo identificar el tipo viral.

† Dos muestras resultaron positivas, pero no se pudo identificar el tipo viral.

‡ Tres muestras resultaron positivas, pero no se pudo identificar el tipo viral.

§ Dos individuos presentaron coinfección con HTLV-1 y HTLV-2.

Abreviaturas: DS= donantes de sangre; VIH+= individuos infectados con VIH; UDI= usuarios de drogas inyectables; TS= trabajadoras sexuales; HSH= hombres que tienen sexo con hombres; TBC= pacientes con tuberculosis; ITS= pacientes que asistieron a consultas en una clínica de infecciones de transmisión sexual; WB= western blot para HTLV-1/2.

Fuente: Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires.

TABLA 2. Estudios moleculares en individuos infectados por HTLV-1/2 de diferentes poblaciones de Argentina.

Población	Subtipos HTLV-1 (n/N)	Subtipos HTLV-2 (n/N)	Referencia
Mujeres embarazadas	HTLV-1aA (3/3)	HTLV-2b (3/3)	Berini, et al. 2012 ³¹
DS	HTLV-1aA (14/14)	HTLV-2b (7/7)	Berini, et al. 2012 ⁴⁰ Eirin, et al. 2008 ⁴¹
Poblaciones de riesgo	UDI	HTLV-1aA(5/5) HTLV-2a (5/20) HTLV-2b (15/20)	Berini, et al. 2012 ³¹ ; Biglione, et al. 1996 ⁴² ; Eirin, et al. 2008 ⁴¹
	TS	HTLV-1aA (6/6)	Eirin, et al. 2008 ⁴¹
	HSH	HTLV-1aA (3/3)	Eirin, et al. 2008 ⁴¹
Comunidades originarias	Kollas	HTLV-1aA (11/11)	Eirin, et al. 2010 ³⁸
	Tobas	-	HTLV-2b (9/9) Biglione, et al. 1999 ¹³

Abreviaturas: DS= donantes de sangre; UDI= usuarios de drogas inyectables; TS= trabajadoras sexuales; HSH= hombres que tienen sexo con hombres.

Fuente: Grupo HTLV del Instituto de Investigaciones Biomédicas en Retrovirus y SIDA (INBIRS), Universidad de Buenos Aires.

Gag Indeterminate Pattern), que ha sido frecuentemente asociado a casos negativos en áreas no endémicas pero que puede resultar positivo por n-PCR.³⁴ Cabe también considerar que el tamizaje prenatal generalmente no se ofrece a las mujeres embarazadas, y que una encuesta sobre antecedentes de riesgo relacionados con ambos virus (entre ellos, el origen étnico/geográfico) puede ser clave en la sospecha de la infección. Una de las estrategias que debería ser implementada para disminuir la transmisión y los casos de enfermedad en familias con antecedentes de patología asociada al HTLV-1 consiste en solicitar el diagnóstico y suministrar la información necesaria a las mujeres, a fin de evitar su propia infección o la del futuro bebé.

Conclusiones finales y desafíos a considerar

El conocimiento de las características epidemiológicas de la infección por HTLV-1/2 en Argentina resulta indispensable para tomar decisiones adecuadas en el ámbito de la salud pública. Sería importante adoptar una estrategia dirigida a

disminuir la propagación de las infecciones, que incluya la difusión del tema y la capacitación de profesionales. Dentro de ese marco se podrían abordar otros aspectos, tales como la implementación del algoritmo diagnóstico completo (con pruebas moleculares) en laboratorios regionales, el uso de los equipos de tamizaje más eficientes y el trabajo interdisciplinario. Así, los individuos podrían ser notificados de su resultado final por un profesional capacitado y accederían a un médico especialista en caso de infección. Además, esto reduciría las unidades de sangre descartadas y disminuiría los costos y esfuerzos generados por personas con resultado indefinido, que circulan por un tiempo prolongado en el sistema de salud. Las personas sanas, por su parte, contarían con medidas de prevención para no adquirir la infección y mantenerse como potenciales donantes de sangre/órganos.

AGRADECIMIENTOS

A la Dra. Mercedes Weissenbacher, por su minuciosa revisión del manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Wolfe ND, Heneine W, Carr JK, Garcia AD, Shanmugam V, Tamoufe U, et al. Emergence of Unique Primate T-Lymphotropic Viruses among Central African Bushmeat Hunters. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2005;102(22):7994-9.
- ² Hashido M, Lee FK, Nahmias AJ, Inouye S, Miyata K, Nagata Y, et al. Herpes Simplex Virus Types 1 and 2, Chlamydia, Syphilis, and Toxoplasma in Pregnant Japanese Women with HTLV-I. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17(1):95-7.
- ³ Carneiro-Proietti AB, Catalan-Soares BC, Castro-Costa CM, Murphy EL, Sabino EC, Hisada M, et al. HTLV in the Americas: Challenges and Perspectives. *Rev Panam Salud Pública*. 2006;19(1):44-53.
- ⁴ Vandamme AM, Van Laethem K, Liu HF, Van Brussel M, Delaporte E, De Castro Costa CM, et al. Use of a Generic Polymerase Chain Reaction Assay Detecting Human T-Lymphotropic Virus (HTLV) Types I, II and Divergent Simian Strains in the Evaluation of Individuals with Indeterminate HTLV Serology. *J Med Virol*. 1997;52(1):1-7.
- ⁵ Pedroso BRP, Cunha L, Rodrigues J. HTLV-1 and HTLV-2 Proviral Load: A Simple Method Using Quantitative Real-Time PCR. *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*. 2006;39(6):548-52.
- ⁶ Barmak K, Harhaj E, Grant C, Alefantis T, Wiggdahl B. Human T Cell Leukemia Virus Type I-Induced Disease: Pathways to Cancer and Neurodegeneration. *Virology*. 2003;308(1):1-12.
- ⁷ Osame M. Review of WHO Kagoshima Meeting and Diagnostic Guidelines for HAM/TSP. En: Blattner W (ed.). *Human Retrovirology*. New York: HTLV Raven; 1990.
- ⁸ Goncalves DU, Proietti FA, Ribas JG, Araujo MG, Pinheiro SR, Guedes AC, et al. Epidemiology, Treatment, and Prevention of Human T-Cell Leukemia Virus Type 1-Associated Diseases. *Clin Microbiol Rev*. 2010;23(3):577-89.
- ⁹ Matsuoka M. Human T-Cell Leukemia Virus Type I (HTLV-I) Infection and the Onset of Adult T-Cell Leukemia (ATL). *Retrovirology*. 2005;2:27.
- ¹⁰ Roucoux DF, Murphy EL. The Epidemiology and Disease Outcomes of Human T-Lymphotropic Virus Type II. *AIDS Rev*. 2004;6(3):144-54.
- ¹¹ Gastaldello R, Hall WW, Gallego S. Seroepidemiology of HTLV-I/II in Argentina: An Overview. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2004;35(3):301-8.
- ¹² Biglione M, Gessain A, Quiruelas S, Fay O, Taborda MA, Fernandez E, et al. Endemic HTLV-II Infection among Tobas and Matacos Amerindians from North Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6(6):631-3.
- ¹³ Biglione M, Vidan O, Mahieux R, De Colombo M, De los Angeles de Basualdo M, Bonnet M, et al. Seroepidemiological and Molecular Studies of Human T Cell Lymphotropic Virus Type II, Subtype B, in Isolated Groups of Mataco and Toba Indians of Northern Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1999;15(5):407-17.
- ¹⁴ Ferrer JF, Del Pino N, Esteban E, Sherman MP, Dube S, Dube DK, et al. High Rate of Infection with the Human T-Cell Leukemia Retrovirus Type II in Four Indian Populations of Argentina. *Virology*. 1993;197(2):576-84.
- ¹⁵ Bouzas MB, Zapiola I, Quiruelas S, Gorvein D, Panzita A, Rey J, et al. HTLV Type I and HTLV Type II Infection among Indians and Natives from Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 1994;10(11):1567-71.
- ¹⁶ Biglione M, Pizarro M, Crespo O, Severich I, Martínez Peralta L, Libonatti O, et al. High Prevalence of HTLV-I Infection in Argentinian Blood Donors: A New HTLV-I-Endemic Area? *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1999;20(1):101-2.
- ¹⁷ Gutfraind Z, Blejer JL, Saguier MC, Gómez Carretero ML, Pirola DA, Carreras Vescio LA. Seroprevalence of HTLV-I/HTLV-II in Blood Donors in Buenos Aires (Argentina). *Vox Sang*. 1994;67(4):408-9.
- ¹⁸ De Vito C, Pampuro S, Del Pino N, Martínez Peralta L, Libonatti O. HTLV-I/II Survey on Hemodialysis Patients in Buenos Aires. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol*. 1996;12:525-6.
- ¹⁹ Dipierri JE, Tajima K, Cartier Robirosa L, Sonoda S. A Seroepidemiological Survey of HTLV-I/II Carriers in the Puna Jujena. *Medicina (B Aires)*. 1999;59(6):717-20.
- ²⁰ Garay M, Ortega M, Guanica P, et al. HTLV-I/II among Blood Donors and HIV Positive Patients from Salta, Argentina. Ninth International Conference on Human Retrovirology: HTLV, Kagoshima, Japón, 5 al 9 de abril de 1999.
- ²¹ Herrera MP, Corral J, Lovaglio R, Aguirre R. Virus linfotrópico de células T humanas (HTLV). Seroprevalencia en bancos de sangre de la provincia de Salta. *Revista Argentina de Zoonosis y Enfermedades Infecciosas Emergentes*. 2012;10-4.
- ²² Biglione MM, Pizarro M, Puca A, Salomón HE, Berria MI. A Cluster of Human

- T-Cell Lymphotropic Virus Type I-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis in Jujuy, Argentina. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;32(4):441-5.
- ²³ González LA, Villa AM, Kohler G, Garcea O, Kremenutzky M, Cáceres F, et al. Further Studies on HTLV-I Associated Myelopathy in Argentina. *Medicina (B Aires)*. 1998;58(4):411-4.
- ²⁴ Remondegui C. Paraparesia espástica tropical por HTLV-I en la provincia de Jujuy. *Boletín sobre el SIDA en la Argentina*. 1998;14:20-8.
- ²⁵ Gioseffi ON, Nucifora E, Fantl D, Dufour C, Milone J, Di Paolo H. Adult HTLV-I Positive Leukemia-Lymphoma in Argentina. *Sangre (Barc)*. 1995;40(5):421-4.
- ²⁶ Marin O, Hasui K, Remondegui C, Sato E, Aye MM, Takenouchi N, et al. Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma in Jujuy, North-West Argentina. *Pathol Int*. 2002;52(5-6):348-57.
- ²⁷ Biglione MM, Astarloa L, Salomón HE. High Prevalence of HTLV-I and HTLV-II among Blood Donors in Argentina: A South American Health Concern. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2005;21(1):1-4.
- ²⁸ Berini CA, Pando MA, Bautista CT, Eirin ME, Martínez Peralta L, Weissenbacher M, et al. HTLV-1/2 among High-Risk Groups in Argentina: Molecular Diagnosis and Prevalence of Different Sexual Transmitted Infections. *J Med Virol*. 2007;79(12):1914-20.
- ²⁹ Pando M, Maulen S, Weissenbacher M, Marone R, Duranti R, Peralta LM, et al. High Human Immunodeficiency Virus Type 1 Seroprevalence in Men Who Have Sex with Men in Buenos Aires, Argentina: Risk Factors for Infection. *Int J Epidemiol*. 2003;32(5):735-40.
- ³⁰ Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, Sosa-Estani S, Vila M, Vivas E, et al. High Seroprevalence of Bloodborne Viruses among Street-Recruited Injection Drug Users from Buenos Aires, Argentina. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 5:S348-52.
- ³¹ Berini CA, Delfino C, Torres O, García G, Espejo R, Pianciola L, et al. HTLV-1 Cosmopolitan and HTLV-2 Subtype B among Pregnant Women of Non-Endemic Areas of Argentina. *Sex Transm Infect*. En prensa.
- ³² B.O. 31/01/05 Salud Pública. Resolución 58/2005. Ministerio de Salud y Ambiente de la Nación. Normas técnicas y administrativas de la especialidad de hemoterapia. [Disponible en: www.femeba.org.ar/fundacion]. [Último acceso: 18 de enero de 2013].
- ³³ Biglione M, Berini C, Eirin ME, Blejer J, Gioseffi O. Pautas para el diagnóstico, notificación y asesoramiento de la infección por virus linfotrópico T humano tipo 1 y 2 (HTLV-1/2) en Argentina. *Revista Argentina de Transfusión*. 2009;34(1-2):17-27.
- ³⁴ Berini CA, Eirin ME, Pando MA, Biglione MM. Human T-Cell Lymphotropic Virus Types I and II (HTLV-I and -II) Infection among Seroindefinite Cases in Argentina. *J Med Virol*. 2007;79(1):69-73.
- ³⁵ Berini CA, Gendler SA, Pascuccio S, Eirin ME, McFarland W, Page K, et al. Decreasing Trends in HTLV-1/2 but Stable HIV-1 Infection among Replacement Donors in Argentina. *J Med Virol*. 2010;82(5):873-7.
- ³⁶ Malan R, Berini CA, Eirin ME, Delfino CM, Pedrozo W, Krupp R, et al. Seroprevalence of HTLV-1/2 in Blood Donors from Misiones Province. *Medicina (B Aires)*. 2010;70(1):71-4.
- ³⁷ Brun RO, Astarloa L, Salomón HE, Biglione MM. Prevalence of HTLV-I/II Infection among Blood Donors in Santa Fe Province, Argentina. *Medicina (B Aires)*. 2004;64(2):125-8.
- ³⁸ Eirin ME, Berini CA, Jones LR, Dileria DA, Puca AA, Biglione MM. Stable Human T-Cell Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) Subtype A/Subgroup A Endemicity in Amerindians from Northwest Argentina: A Health Problem to be Resolved. *J Med Virol*. 2010;82(12):2116-22.
- ³⁹ Pando M, Biglione MM, Toscano MF, Rey JA, Russell KL, Negrete M, et al. Human Immunodeficiency Virus Type 1 and other Viral Co-Infections among Young Heterosexual Men and Women in Argentina. *Am J Trop Med Hyg*. 2004;71(2):153-9.
- ⁴⁰ Berini CA, Eirin ME, Delfino CM, Weissenbacher M, Biglione MM. Predominance of Human Lymphotropic T Cell Virus Type 2 Subtype B in Urban Populations of Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. En prensa.
- ⁴¹ Eirin ME, Dileria DA, Berini CA, Jones LR, Pando MA, Biglione MM. Divergent Strains of Human T-Lymphotropic Virus Type 1 (HTLV-1) within the Cosmopolitan Subtype in Argentina. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008;24(10):1237-44.
- ⁴² Biglione M, Ávila MM, Biglione J, Weisburd G, Libonatti O, Gessain A. Molecular Characterization of HTLV-II from an Intravenous Drug Addict with AIDS in Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 1996;28(3):139-42.
- ⁴³ Rodríguez C, Biglione M, Muracciole D, et al. Seroprevalencia de HTLV-1/2 en la ciudad de Formosa. Presentado en el Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, Argentina, 29-31 de agosto de 2001.
- ⁴⁴ Borda M, Svibel G, Berini C, Biglione M. Estudio epidemiológico sobre HTLV-1/2 en donantes de sangre de la provincia de Corrientes. XVIII Reunión de Comunicaciones Científicas y Tecnológicas de la Universidad Nacional del Nordeste, Corrientes, Argentina, 27-29 de junio de 2012.
- ⁴⁵ Gallego S, Maturano E, Recalde A, Gastaldello R, Sileoni S, Bepre H, et al. HTLV-I/II Seroprevalence and Risk Factors Associated with Infection in a Blood Donor Population in Córdoba, Argentina. *Rev Argent Microbiol*. 2001;33(3):182-6.
- ⁴⁶ Iriarte E, Jones M, Cabrini S, et al. Prevalencia de HTLV-I/II en un banco de sangre de Entre Ríos. *Revista Argentina de Transfusión*. 2001;27:25-6.
- ⁴⁷ Chaki S, Biglione M, Paterniti A, Rocca H, Salomón H. HTLV-I/II: Estudio de seroprevalencia en donantes de sangre de la provincia de Neuquén. VII Congreso Argentino de Virología, Buenos Aires, Argentina, 23-25 de septiembre de 2002. Libro de resúmenes, 60 (55).
- ⁴⁸ Medeot S, Nates S, Recalde A, Gallego S, Maturano E, Giordano M, et al. Prevalence of Antibody to Human T Cell Lymphotropic Virus Types 1/2 among Aboriginal Groups Inhabiting Northern Argentina and the Amazon Region of Peru. *Am J Trop Med Hyg*. 1999;60(4):623-9.

REVISIONES

EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ENTRE EXPOSICIÓN A RADIACIONES ULTRAVIOLETAS PROVENIENTES DE CAMAS SOLARES Y EL DESARROLLO DE CÁNCER DE PIEL. INFORME RÁPIDO DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍA SANITARIA.

Giselle Balaciano,¹ Victoria Wurcel,¹ Analia Amarilla,¹ Verónica Sanguine¹

¹ Dirección de Calidad de los Servicios de Salud, Ministerio de Salud de la Nación

CONTEXTO

En septiembre de 2009, la Dirección Nacional de Regulación Sanitaria y Calidad en los Servicios de Salud del Ministerio de Salud de la Nación inició una evaluación conjunta con la Dirección Nacional de Determinantes de la Salud e Investigación. Se analizaron los riesgos de la exposición a radiaciones UV provenientes de camas solares, teniendo en cuenta el informe de alerta y las recomendaciones emitidas por la Organización Mundial de la Salud en julio de ese año,¹ que desaconsejaban el uso para bronceado artificial en las personas:

- con piel de fototipo I y II;
- de menos de 18 años de edad;
- con un número elevado de nevus;
- con muchas pecas;
- con historial de quemaduras por exposición al sol;
- con lesiones dérmicas premalignas;
- con la piel dañada por exposición solar;
- que usan cosméticos que producen fotosensibilidad;
- que toman medicamentos que producen fotosensibilidad.

Según las recomendaciones técnicas sobre los equipos emisores de radiación UV,^{2,3} es necesario que se cumplan las siguientes condiciones:

- a) Debe existir un control de calidad y seguridad anual de los equipos.
- b) Los equipos no deben emitir radiación UV de tipo C (UV-C), y la longitud de onda debe ser mayor a 295 nanómetros.
- c) La emisión de radiación UV-B no debe ser mayor al 2,5% del total de radiación UV.
- d) La irradiancia efectiva en cualquier parte del cuerpo no debe superar los 0,3 W/m² de superficie.
- e) Debe haber una adecuada protección por medio de una pantalla u otro dispositivo, de tal forma que el usuario no entre en contacto directo con las lámparas.
- f) El equipo debe tener un cronómetro incorporado.
- g) El equipo debe contar con un control que permita al usuario finalizar manualmente la radiación sin necesidad de

tirar del enchufe o ponerse en contacto con la lámpara UV.

h) Junto a cada equipo debe mantenerse su historial, con los registros de control diario.

i) El equipo debe tener en un lugar visible y prominente el siguiente letrero:

“Peligro: Radiación Ultravioleta. Siga las instrucciones cuidadosamente y no entre sin su protector ocular. Si Ud. sufre de alguna enfermedad por la cual toma medicamentos, se recomienda obtener información de su médico tratante, ya que si estos fueran fotosensibilizantes aumenta la vulnerabilidad a sufrir una quemadura por radiación ultravioleta.”

RESUMEN DE LA EVALUACIÓN

Tecnología:

Emisión de radiación ultravioleta UVA y UVB en camas solares para obtener un bronceado artificial. De acuerdo con los datos obtenidos en un relevamiento en la Ciudad de Buenos Aires, el 56% de los salones de bronceado promocionaban las camas solares como saludables y sólo el 15% informaba al público usuario sobre los riesgos potenciales de su utilización. En ninguno de los establecimientos relevados se registraba información acerca de historia previa de cáncer de piel, quemaduras por exposición al sol o ingesta de medicaciones fotosensitivas. Además, en el 71% de los locales tampoco se consignaban los límites de edad para la exposición a este tipo de radiación.⁴

Indicaciones:

Se evaluó la indicación estética: bronceado artificial de piel.

Características de la tecnología:

Se denomina radiación ultravioleta (UV) a la radiación electromagnética cuya longitud de onda está comprendida entre los 400 nm y los 100 nm. En las camas solares, la emisión de UVA y UVB (no UVC) imita el efecto de bronceado del sol sobre la piel. Esto ocurre porque la exposición a los rayos UV provoca la transformación de la melanina.⁵

Pregunta:

¿Existe evidencia científica que asocie el uso de bronceado artificial por emisión de rayos UV proveniente de camas solares con una mayor incidencia de cáncer de piel?

Búsqueda y análisis de la evidencia científica:

Se realizó una búsqueda en bases de datos bibliográficas, agencias de evaluación de tecnologías sanitarias y agencias nacionales e internacionales reguladoras de alimentos y medicamentos (Ver Cuadro 1).

Para recabar las normas nacionales, se consultó la base de datos de Legisalud.

Los criterios de inclusión consideraron textos en inglés publicados entre 2005 y 2010, a los que se pudiera tener acceso de manera completa. Se priorizó la inclusión de revisiones sistemáticas y metaanálisis, evaluaciones de tecnologías sanitarias e informes de seguridad, lo que supuso descartar artículos de opinión, revisiones no sistemáticas y noticias médicas. Se excluyeron además textos en otro idioma, sin acceso completo, así como los anteriores a 2005.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Los dos metaanálisis hallados (Ver Cuadro 2) evidenciaron una asociación entre la exposición a radiaciones UV de camas solares y la aparición de varios tipos de cáncer de piel, entre ellos el melanoma.

El estudio de Gallagher reveló que el riesgo de desarrollar melanoma en los sujetos que siempre se habían expuesto a las camas solares era 1,05-1,49 veces mayor al de quienes nunca las habían utilizado, y que ese rango se incrementaba a 1,32-2,18 en los casos que presentaban una primera exposición como jóvenes (antes de los 19 años en mujeres y de los 35 en hombres).⁶

Según el estudio de la International Agency for Research on Cancer Working Group on Artificial Ultraviolet (UV) Light and Skin Cancer, los pacientes cuya primera exposición a las camas solares había sido anterior a los 35 años de edad tenían 1,35-2,26 veces más riesgo de desarrollar melanoma que los que lo habían hecho a una edad más tardía.⁷

Estos resultados sugieren una mayor vulnerabilidad de las personas jóvenes (menores de 35 años) al impacto carcinogénico de las camas solares, aun después de descartar factores que podrían distorsionar esta asociación, tales como la exposición a la radiación solar y el tipo de piel. Parecería existir un período de latencia necesario para

visualizar las consecuencias; por lo tanto, una exposición iniciada en la niñez, juventud o adultez temprana sería más peligrosa que una posterior. Igualmente, los datos de los metaanálisis evaluados indican que el riesgo de cáncer de piel aumenta en todas las personas que utilizan las camas solares. También se ha hecho evidente, según la revisión histórica de la normativa nacional e internacional relacionada al uso de las camas solares realizada por los autores, la tendencia internacional a regular el uso de esta tecnología (Ver Cuadro 3).

INTERPRETACIÓN Y CONCLUSIONES

Aunque los estudios incluidos en estas revisiones fueron realizados en una amplia ventana temporal y con distintos tipos de equipos, las posibilidades de aparición de melanoma asociadas con el uso de camas solares no variaron según el año de publicación. De este modo, el mayor riesgo no debería atribuirse, en principio, al uso de modelos más antiguos.

En general, las medidas adoptadas por diferentes institutos de salud pública incluyen la prohibición en menores de 18 años, la presencia de un médico que evalúe los antecedentes, la medicación recibida y el tipo de piel de los clientes, la firma de un consentimiento informado, la colocación de carteles indicativos de los riesgos a los que se someten los usuarios de las camas solares y una tarjeta en la que se informe la cantidad de dosis de rayos UV recibidas y los intervalos entre cada una de ellas.

RECOMENDACIONES

Se ha encontrado evidencia sobre la asociación entre la exposición a radiaciones UV provenientes de camas solares y el incremento del riesgo de melanoma y carcinoma espinocelular. El nivel de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones halladas corresponden a la categoría B- 3.A - RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles de la clasificación elaborada por Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia, cuyos detalles se pueden consultar en el Tabla 4.

Dada la existencia de evidencia en relación con la ausencia de beneficios y la posibilidad de daños, se recomienda implementar medidas de salud pública tendientes a desalentar el uso de camas solares para la población general y, particularmente, para los menores de 35 años, cuyo riesgo es mayor.

TABLA 1. Estrategia de búsqueda bibliográfica.

Sitio de búsqueda	Palabras clave	Trabajos encontrados	Trabajos incluidos de acuerdo con los criterios de inclusión y exclusión
Trip Database	Sunbed AND risk cancer	20	0
Excelencia Clínica	Camas solares	5	0
Cochrane	Sunbed, tanning bed	0	0
LILACS	Cama solar	1	0
PubMed	Sun bed AND skin cancer AND tanning bed	42	2

Fuente: Elaboración propia

TABLA 2. Resultados de la búsqueda bibliográfica.

Estudio		
International Agency for Research on Cancer Working Group on Artificial Ultraviolet (UV) Light and Skin Cancer. The Association of Use of Sunbeds with Cutaneous Malignant Melanoma and other Skin Cancers: A Systematic Review. Int J Cancer. 2007;120(5):1116-22. ⁴	Diseño	Revisión sistémica
	Muestra	n=19
	Población	Estudios de casos y controles (cohortes, transversales), publicados como artículos originales, que incluyeran pacientes que habían usado camas solares
	Comparador	Comparados con pacientes que nunca las habían utilizado
	Punto final	Desarrollo de cáncer de piel: carcinoma de células escamosas, melanoma y carcinoma basocelular
	Resultados	En los pacientes cuya primera exposición a las camas solares fue anterior a los 35 años de edad, la OR* sumaria de melanoma en siete estudios fue de 1,75 (IC 95%: 1,35-2,26). Aunque el riesgo de sufrir melanoma siempre tendía a ser mayor en los pacientes que alguna vez se habían expuesto a camas solares que en los que nunca lo habían hecho, la diferencia no resultó estadísticamente significativa (OR sumaria: 1,15; IC 95%: 1,00-1,31). El riesgo de carcinoma escamoso de piel fue mayor en el grupo expuesto a camas solares que en el no expuesto. No se encontró asociación entre el uso de camas solares y un mayor riesgo de carcinoma basocelular.
	Limitaciones del estudio	Se incluyeron artículos publicados principalmente en Europa y Norteamérica.
	Nivel de evidencia (CEBM)	B- 3.A
	Fuerza de la recomendación	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles
	Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning Beds, Sunlamps, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2005;14(3):562-6. ³	Diseño
Muestra		n=12
Población		Todos los estudios publicados que evaluaron la asociación entre el uso de camas solares y/o lámparas de sol y el desarrollo de melanoma, que informaran los números de casos/controles y las OR con sus IC 95%.
Comparador		el desarrollo de melanoma, que informaran los números de casos/controles y las OR con sus IC 95%.
Punto final		Desarrollo de melanoma
Resultados		OR sumaria 1,25 (IC 95%: 1,05-1,49) entre los que siempre usaron camas solares y las personas que nunca se expusieron. OR sumaria 1,69 (IC 95%: 1,32-2,18) entre los que tuvieron su primera exposición como jóvenes (10-19 años en mujeres, menores de 35 en hombres) y el resto.
Limitaciones del estudio		La evaluación fue hecha a lo largo de 20 años, por lo que podría haber cambiado la calidad/cantidad de emisión de radiación UV en las camas solares.
Nivel de evidencia (CEBM)		B- 3.A
Fuerza de la recomendación		RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles

* Odds ratio (ajuste por exposición solar y fenotipo de piel)

Fuente: Elaboración propia

TABLA 3. Revisión histórica de la normativa nacional e internacional relacionada con el uso de camas solares.

Fecha	Resumen
30/12/1993	Provincia de La Pampa: Normas de habilitación y funcionamiento de camas solares. Sanción: 25/11/1993; Boletín Oficial: 30/12/1993. Estipula las pautas obligatorias para el uso de camas solares para bronceado artificial. Prohíbe el uso en menores de 18 años, obliga la revisión por un médico, limita la cantidad de dosis según el tipo de piel, etc. ⁸
15/11/1994	Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. Ordenanza N° 48455/94. ⁹ Funcionamiento de equipos emisores de radiación ultravioleta (UV), camas solares o similares.
1999	Ministerio de Salud de la Nación. Resolución N°129/99. ¹⁰ Aprueba normas de diagnóstico y tratamiento en patologías dermatológicas. Hay consideraciones sobre camas solares: 1) Operador acreditado para los equipos que emitan radiación de 100-400 nm; 2) Equipos con manuales técnicos, contador de tiempo y filtros UV para radiación de longitud de onda <160 nm; 3) Provisión de protección ocular; 4) Registro del usuario; 5) Publicidad controlada por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT); 6) Información sobre riesgos y medidas de seguridad disponible para el usuario
13/11/2002	Ministerio de Salud de la Nación. Resolución N° 799/02. ¹¹ Programa de prevención de riesgos para la salud por exposición a radiación solar ultravioleta. Subprograma de capa de ozono y salud, dependiente de la Dirección de Promoción y Protección de la Salud, cuyos objetivos son, entre otros: evitar que se produzcan enfermedades causadas por exposición inadecuada a la radiación solar ultravioleta, disminuir las consecuencias en situaciones de la exposición crónica a la radiación solar ultravioleta, etc.
15/10/2003	Health Technology Assessment (HTA) Database. Counseling to Prevent Skin Cancer. Helfand M, Krages KP. The effects of sunlamps and tanning beds on the risk for melanoma are unclear due to limited study design and conflicting results from retrospective studies. ¹²
15/09/2004	Estudio en modelo animal con ratones, en el cual se determina la asociación entre trastornos melanogénicos y la exposición acumulativa en el tiempo de radiación UVB, pero no de UVA. ¹³
17/02/2004	Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe. Resolución N°14/04. Aprueba normas de utilización de equipos generadores de radiaciones UV e instalaciones para el bronceado de la piel. Define aparatos y centros de bronceado. Limita la recepción de radiaciones UV a 1) una irradiancia efectiva no superior a los 0,30 W/m ² y 2) una longitud de onda por debajo de los 295 nm. Establece requisitos para personal de los centros de bronceado, información al usuario sobre riesgos, obligatoriedad de registro de usuarios y revisión técnica periódica. ¹⁴
17/03/2005	Publicación realizada por la Organización Mundial de la Salud (OMS), en la cual se desaconseja la utilización de camas solares en menores de 18 años. ¹⁵ Además, la OMS recomienda que únicamente se considere la posibilidad de utilizar camas solares bajo control médico y en casos muy excepcionales y específicos. Hay aparatos médicos de rayos ultravioleta que se utilizan con buenos resultados para tratar algunas afecciones cutáneas como la dermatitis y la psoriasis. Esos tratamientos han de administrarse únicamente bajo control facultativo y en centros médicos homologados.
01/03/2007	Publicación de una revisión sistemática de artículos científicos, que evidencian un incremento del riesgo de cáncer de piel en pacientes expuestos a camas solares. ¹⁶
22/07/2008	Provincia del Chaco: Norma para servicio de camas solares. Sanción: 22/07/2008; Promulgación: 05/08/2008; Boletín Oficial 27/08/2008: Los institutos y/o locales que provean el servicio de camas solares deberán exhibir, en un lugar visible y en cada gabinete donde se haga uso de los elementos mencionados, un cartel que contenga la siguiente leyenda: "El uso intensivo de camas solares es perjudicial para su salud. Consulte a su dermatólogo". ¹⁷
31/10/2008	Se publica una guía para el manejo de cáncer de piel relacionada a radiaciones UV, que sustenta sus recomendaciones en la revisión sistemática (2007) mencionada con anterioridad. ¹⁸
29/07/2009	Dentro del programa de la OMS denominado <i>Ultraviolet radiation and the INTERSUN Programme</i> , se publica una guía práctica preparada por Craig Sindair, dirigida a ayudar a las autoridades gubernamentales a desarrollar la política de salud pública en relación con camas solares. ¹⁹ Recomendación de no usar camas solares para bronceado artificial si las personas: Tienen piel de fototipo I y II. Tienen menos de 18 años de edad. Tienen un número elevado de nevus. Tienen muchas pecas. Tienen un historial de quemaduras por exposición al sol. Tienen lesiones dérmicas premalignas. Tienen la piel dañada por exposición solar. Usan cosméticos que producen fotosensibilidad. Toman medicamentos que producen fotosensibilidad.
10/09/2009	Provincia de Buenos Aires. Resolución N° 3066/09.20 Autoriza su uso sólo para personas mayores de 21 años. Cada establecimiento deberá contar con un director médico para supervisar y autorizar las aplicaciones, deberá exhibir carteles que señalen los riesgos generados por exposición a los rayos ultravioletas y deberá obtener el consentimiento por escrito.
12/11/2009	ANVISA, Resolução RDC N° 56. Brasil es el primer país del mundo que prohibió esos aparatos, después de que un organismo vinculado a la OMS alertara sobre el efecto cancerígeno de los rayos UV emitidos por los equipos artificiales. ²¹
22/01/2010	Suspensão de liminar ou antecipação de tutela N° 0001782. 44.2010.404.0000/RS. Apoya la Resolução RDC N° 56, ANVISA. ²²

Fuente: Elaboración propia

TABLA 4. Clasificación de los niveles de evidencia y fuerza de las recomendaciones.

Grado de recomendación	Nivel de evidencia	Terapéutica/Prevención, Etiología/Daño	Pronóstico	Diagnóstico	Diagnóstico diferencial/ estudio de prevalencia	Análisis económico y de decisión
A	1a	RS* (con homogeneidad) de ECCA†	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivos; RPC‡ validadas en diferentes poblaciones	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos de Nivel 1; RPC con estudios 1b de diferentes centros clínicos	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte prospectivos	RS (con homogeneidad) de estudios económicos bien diseñados
A	1b	ECCA individuales (con intervalo de confianza estrecho)	Estudios de cohorte individuales con >80% seguimiento; regla de predicción clínica validada en una única población	Estudio de validación de cohorte con buenos estándares de referencia o regla de predicción clínica evaluada en un solo centro	Estudio de cohorte prospectivo con buen seguimiento	Análisis basado en alternativas o costos clínicamente significativos; revisiones sistemáticas de la evidencia; con análisis de sensibilidad multivaria
A	1c	Ensayo todo o nada	Serie de casos todo o nada	Altísima especificidad y sensibilidad	Serie de casos todo o nada	Análisis de mejor valor absoluto o peor valor absoluto
B	2a	RS (con homogeneidad) de estudios de cohorte	RS (con homogeneidad) de cohortes retrospectivas o grupo control de un ECCA	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2	RS (con homogeneidad) de estudios diagnósticos > nivel 2b	RS (con homogeneidad) de estudios económicos > nivel 2
B	2b	Estudios de cohorte individuales o ECCA de baja calidad (por ejemplo: <80% de seguimiento)	Cohorte retrospectiva o seguimiento del grupo control en un ECCA, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte exploratoria con buen patrón de referencia, derivación o validación interna de una regla de predicción clínica	Cohorte retrospectiva o seguimiento pobre	Alternativas clínicas y costos relevantes, limitada revisión de la evidencia, estudios individuales, análisis de sensibilidad multivaria
B	2c	Investigación de resultados; estudios ecológicos	Investigación de resultados; estudios ecológicos		Estudios ecológicos	Auditoría o investigación de resultados
B	3a	RS (con homogeneidad*) de estudios de casos y controles	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b o mejores	RS (con homogeneidad*) de estudios 3b o mejores
B	3b	Estudios de casos y controles individuales	Estudios no consecutivos o sin estándares adecuados	Estudios no consecutivos o sin estándares adecuados	Estudios de cohorte no consecutivos o población muy limitada	Consideración de alternativas limitadas o costos limitados, baja calidad de los datos, incluye análisis de sensibilidad
C	4	Serie de casos (y estudios de cohorte y controles de baja calidad)¶	Serie de casos y cohortes de mala calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Casos y controles o estudios con patrón de referencia de baja calidad	Sin análisis de sensibilidad
D	5	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación <i>bench</i> o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación <i>bench</i> o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación <i>bench</i> o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación <i>bench</i> o "primeros principios"	Opinión de expertos sin lectura crítica explícita, o basados en fisiología, investigación <i>bench</i> o "primeros principios"

*Revisión sistemática; †Revisión sistemática libre de variaciones preocupantes (heterogeneidad); ‡Ensayos clínicos controlados aleatorizados; §Recomendaciones para la práctica clínica; ¶Estudios de baja calidad; aquellos que no logran definir poblaciones, comparadores y/o resultados de manera objetiva, preferentemente en forma ciega. Fuente: Centro Oxford para la Medicina Basada en la Evidencia [<http://www.cebm.net/index.aspx?o=1025>]

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Artificial Tanning Sunbeds: Risk and Guidance. [Disponible en: <http://www.who.int/uv/publications/sunbedpubl/en/>][Último acceso: 24 de enero de 2013]
- ² Decreto N° 70/06. Reglamento de solariums o camas solares, 2007. Ministerio de Salud, República de Chile.
- ³ Grupo de Trabajo por Disposición Número 7/09. Elaboración de un Informe Técnico sobre los Riesgos de las Camas Solares.
- ⁴ Chouela E, Pellerano G, Bessone A, Ducard M, Poggio N, Abeldaño A. Sunbed Use in Buenos Aires, Argentina. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 1999 Jun-Aug;15(3-4):100-3.
- ⁵ Health Issues of Ultraviolet Tanning Appliances Used for Cosmetic Purposes. Artificial Tanning Sunbeds – Risks and Guidance. International Commission on Non-Ionizing Radiation Protection (ICNIRP). *Health Phys*. 2003;84(1):119-27. [Disponible en: <http://www.who.int/uv/publications/sunbedpubl/en/>] [Último acceso: 24 de enero de 2013].
- ⁶ Gallagher RP, Spinelli JJ, Lee TK. Tanning Beds, Sunlamps, and Risk of Cutaneous Malignant Melanoma. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005;14(3):562-6.
- ⁷ International Agency for Research on Cancer Working Group on Artificial Ultraviolet (UV) Light and Skin Cancer. The Association of Use of Sunbeds with Cutaneous Malignant Melanoma and other Skin Cancers: A Systematic Review. *Int J Cancer*. 2007;120(5):1116-22.
- ⁸ Ley 1514: Normas de habilitación y funcionamiento de camas solares. Provincia de La Pampa, Boletín Oficial 30/12/1993.
- ⁹ Ordenanza N° 48455/94. Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, Boletín Municipal N° 19911, 15/11/1994.
- ¹⁰ Resolución 129/99. Ministerio de Salud de la Nación, 1999. [Disponible en: www.msal.gov.ar/pngcam/resoluciones/msres129_1999.pdf] Último acceso: 14 de marzo de 2013].
- ¹¹ Resolución 799/02. Ministerio de Salud de la Nación, 2002. [Disponible en: <http://www.infoleg.gov.ar/infolegInternet/anexos/75000-79999/79506/norma.htm>] [Último acceso: 1 de julio de 2010].
- ¹² Screening for Skin Cancer. Guide to Clinical Preventive Services, 2nd ed. U.S. Preventive Services Task Force. Washington DC: Office of Disease Prevention and Health Promotion; 1996.
- ¹³ Ultraviolet B but not Ultraviolet A Radiation Initiates Melanoma. De Fabo EC, Noonan FP, Fears T, Merlino G. *Cancer Research*. 2004;64:6372-6376.
- ¹⁴ Resolución N° 014, Expediente N° 00501-0059.556-6. Área de Radiofísica Sanitaria de la Dirección General de Auditoría Médica. Provincia de Santa Fe, 2004.
- ¹⁵ La Organización Mundial de la Salud desaconseja el uso de camas solares a las personas menores de 18 años, Organización Mundial de la Salud; 2005. [Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2005/np07/es/index.html>] [Último acceso: 24 de enero de 2013].
- ¹⁶ IARC Working Group. The Association of Use of Sunbeds with Cutaneous Malignant Melanoma and other Skin Cancers: A Systematic Review. *Int J Cancer*. 2006;120:1116-22.
- ¹⁷ Norma para servicio de camas solares. Provincia del Chaco, Boletín Oficial 27/08/2008.
- ¹⁸ Guidelines for the Management of Actinic Keratoses. British Association of Dermatologists, 2007. Clinical Practice Guidelines for the Management of Melanoma in Australia and New Zealand. [Disponible en: <http://www.guidelinecentral.com/guideline-library/summaries/ngc-5656-management-actinic-keratoses>] [Último acceso: 2 de julio de 2010].
- ¹⁹ Artificial Tanning Sunbeds: Risk and Guidance. [Disponible en: <http://www.who.int/uv/publications/sunbedpubl/en/>] [Último acceso: 24 de enero de 2013].
- ²⁰ Resolución 3066/09. Provincia de Buenos Aires, Boletín Oficial 10/09/2009.
- ²¹ Resolução RDC N° 56 (ANVISA) [Disponible en: http://www.anvisa.gov.br/DIVULGA/NOTICIAS/2009/pdf/1101109_rdc.pdf] [Último acceso: 24 de enero de 2013].

INTERVENCIONES SANITARIAS

VACUNA CONTRA EL VIRUS DEL PAPILOMA HUMANO: RESULTADOS A UN AÑO DE SU INCORPORACIÓN AL CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

En el abordaje integral del control y prevención del cáncer cérvico uterino, la incorporación de la vacuna contra el virus papiloma humano es una importante oportunidad para reducir de forma significativa la incidencia y mortalidad por esta enfermedad.

Nathalia Katz,¹ Alejandra Gaiano,¹ María Pérez Carrega,¹ Carla Vizzotti¹

¹ Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles, Ministerio de Salud de la Nación, Argentina

INTRODUCCIÓN

El cáncer cérvico-uterino (CCU) es un indicador de las inequidades en salud que persisten en las Américas. Anualmente se diagnostican 530.000 CCU en el mundo, con una mortalidad aproximada del 50%; el 85% de esos fallecimientos ocurren en países en desarrollo.¹ En Argentina cada año se diagnostican alrededor de 4.000 casos nuevos y mueren unas 1.800 mujeres, con una carga de enfermedad y mortalidad que varía según la jurisdicción y afecta sobre todo a las poblaciones con mayor vulnerabilidad socioeconómica; por lo tanto, el CCU es una prioridad de salud pública.

En el marco de las acciones tendientes a disminuir la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles, Argentina definió el abordaje integral del CCU como estrategia de salud pública, con el trabajo multidisciplinario entre el Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles (ProNaCEI), el Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-Uterino y los laboratorios Nacional y Regional de referencia de HPV, del Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas (Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud "Dr. Malbrán"). A partir de un detallado análisis realizado junto con la Comisión Nacional de Inmunizaciones (CoNaln), se determinó que el objetivo de la introducción de la vacuna en el Calendario Nacional de

Vacunación (CNV) era disminuir la incidencia y mortalidad por esta patología.

El 3 de octubre de 2011 se inició la vacunación gratuita contra el virus del papiloma humano (VPH) para todas las niñas de 11 años nacidas a partir de 2000. Se incorporó la vacuna bivalente contra VPH, que incluye los genotipos 16 y 18, y se fortaleció la estrategia de prevención secundaria a través del tamizaje (Papanicolaou) con controles ginecológicos periódicos. La inmunización se realizó con una táctica mixta, en función de la capacidad operativa de cada jurisdicción y con acciones directas en las escuelas primarias y los vacunatorios públicos.

FUNDAMENTOS PARA LA INTRODUCCIÓN

Antes de definirse la introducción de la vacuna al CNV,² se evaluaron diferentes aspectos políticos y técnicos, que incluyeron la determinación del CCU como prioridad de salud pública en Argentina, la edad adecuada para la incorporación al calendario, la carga de enfermedad, los datos disponibles de eficacia, calidad y seguridad de las vacunas disponibles,³ la comparación con otras intervenciones para el control de la enfermedad y los criterios económicos y financieros.

En Argentina, la tasa de incidencia de CCU era en 2008 de 17,5/100.000 mujeres, y la tasa de mortalidad ajustada por edad, de 7,4/100.000

(7,1/100.000 en 2010). La carga de enfermedad en el país resultaba heterogénea, con un mayor impacto en las poblaciones de menor nivel de desarrollo socioeconómico. (ver Gráfico 1)

En esta etapa, se evaluó la concordancia de genotipos prevalentes en lesiones de CCU respecto a los incluidos en las vacunas y la inmunogenicidad específica; a través de un metaanálisis se evidenció en Argentina una prevalencia del 77% de los genotipos 16 y 18 presentes en la forma vacunal sobre un total de 1.013 muestras.

En segundo lugar, se evaluaron los aspectos programáticos que abordan la factibilidad de la introducción de la vacuna desde una perspectiva técnica, teniendo en cuenta aspectos en materia de funcionalidad, logística, suministro, cadena de frío, desempeño y capacitación del ProNaCEI. En el proceso de organización, planificación y ejecución de la incorporación, se concertaron alianzas estratégicas con las sociedades científicas. Se realizaron tareas de comunicación social, monitoreo, supervisión y evaluación como mecanismo de control de la gestión. El ProNaCEI capacitó a las diferentes jurisdicciones sobre la incorporación de la vacuna.

RESULTADOS ALCANZADOS

Con la notificación mensual de las dosis aplicadas en las niñas de 11 años, se pudo monitorear el avance gradual de

la vacunación y definir estrategias. La cobertura notificada a 13 meses de la introducción (noviembre de 2012) alcanzó un 94,8% para la primera dosis (con una población de 320.481 personas vacunadas), un 70,4% para la segunda y un 39,2% para la tercera. Sin embargo, los resultados fueron heterogéneos en las diferentes jurisdicciones de Argentina. Cabe destacar que la tercera dosis se aplica a los seis meses de la primera y algunas niñas comenzaron la vacunación a mediados de 2012, por lo cual continúan ofreciéndose segundas y terceras dosis (ver Gráfico 2).

Argentina incorporó la vacuna contra el VPH al sistema de vigilancia pasiva de Eventos Supuestamente Atribuibles a la Vacunación o Inmunización (ESA-VI), según la siguiente clasificación de la Organización Mundial de la Salud:

1) Evento coincidente: Definitivamente no relacionado con la vacuna (enfer-

medad producida por otra etiología).
2) Evento relacionado con la vacuna: Relacionado con a) el proceso de manejo del producto (error programático) o b) componentes del producto (leve/grave).

3) Evento no concluyente: La evidencia disponible no permite determinar la etiología.

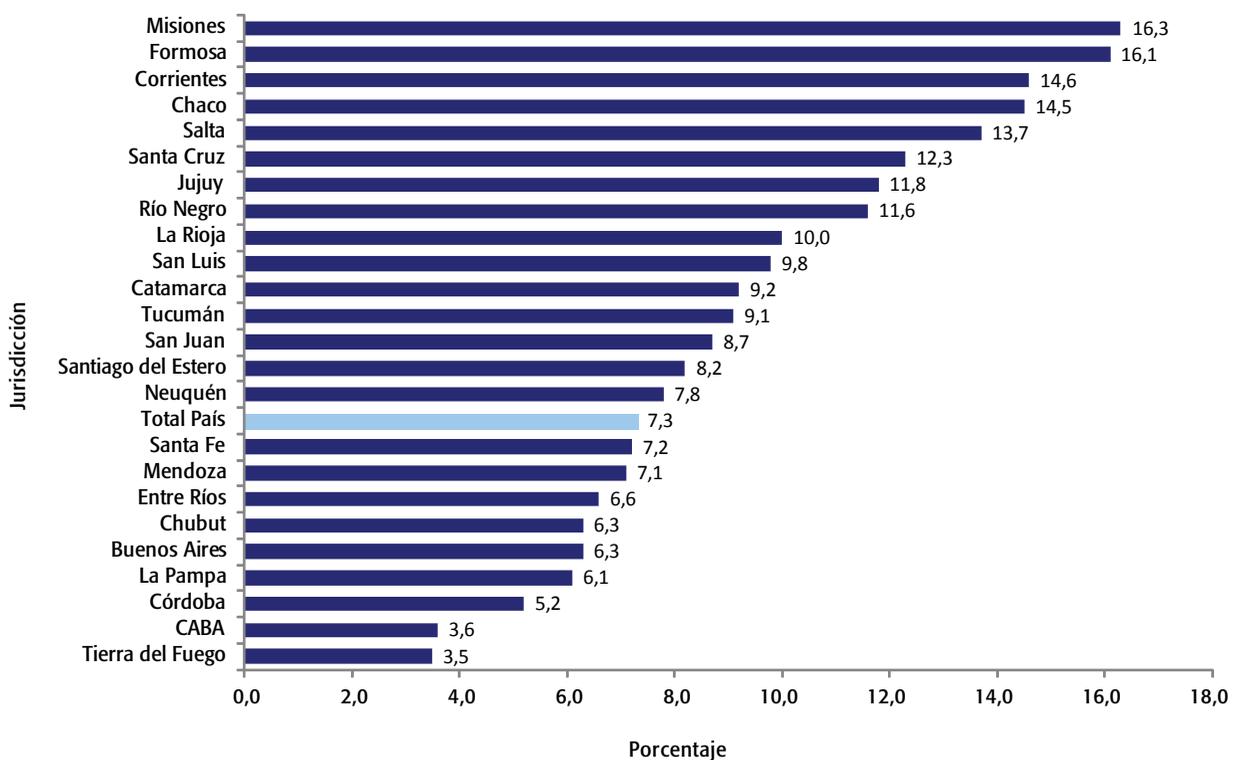
Se notificaron 82 ESAVI sobre 690.919 dosis aplicadas de vacuna bivalente contra el VPH en la cohorte 2000. La tasa fue de 11,87/100.000 dosis, con eventos graves en una tasa de 0,72/100.000. Hubo 46 ESAVI leves y cinco graves que requirieron internación; se presentaron tres episodios de síncope, uno de anafilaxia y uno de broncoespasmo, todos con recuperación *ad integrum* (ver Tabla 1 y Gráfico 3).

CONCLUSIONES

La vacunación es una intervención que

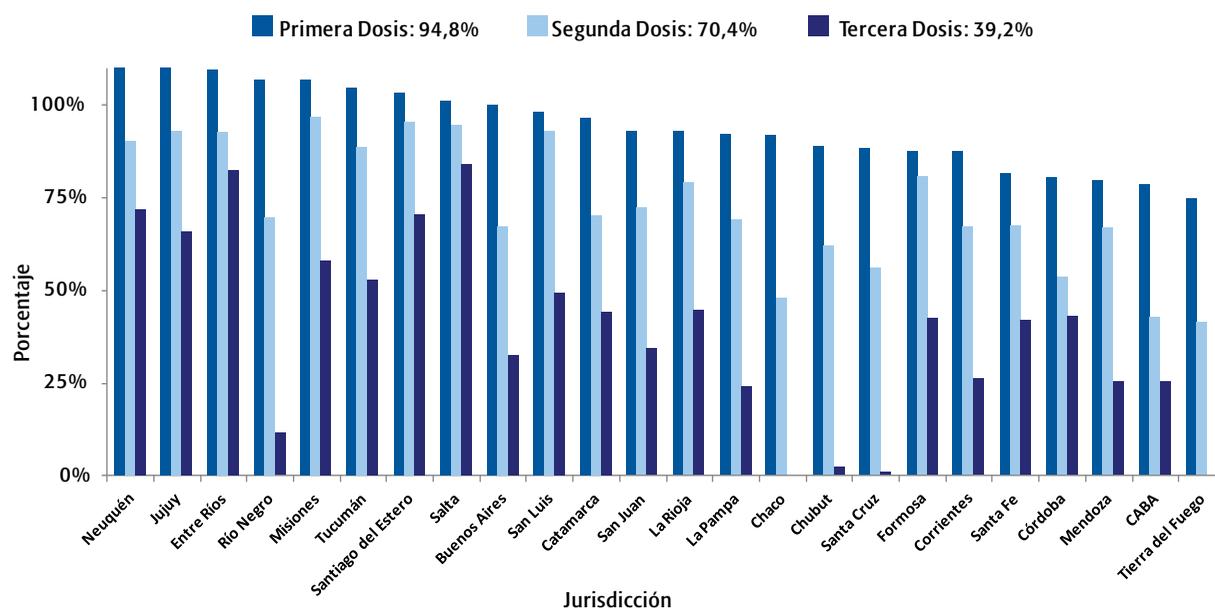
ha demostrado su impacto positivo en la eliminación y control de enfermedades. En Argentina, la introducción de la vacuna contra el VPH se encuentra en el marco de un abordaje integral dirigido a disminuir la incidencia y mortalidad por CCU. A 13 meses de su incorporación al CNV, se alcanzaron coberturas satisfactorias (se consideran apropiadas aquellas que presentan niveles mayores o iguales al 95% de la población objetivo). La vacuna mostró un adecuado perfil de seguridad, con una tasa de ESAVI grave situada dentro de los valores esperados para convulsiones y convulsiones asociadas a síncope en la población general.⁵ El desafío consiste en completar el esquema de vacunación con tres dosis en todas las niñas de 11 años del país y lograr una adecuada medición del impacto a corto y mediano plazo, para poder disminuir a largo plazo la mortalidad en las mujeres argentinas.

GRÁFICO 1. Tasas ajustadas por edad de mortalidad específica por CCU cada 100.000 mujeres en las distintas jurisdicciones argentinas, 2008-2010.



Fuente: Programa Nacional de Prevención de Cáncer Cérvico-Uterino, en base a datos de la Dirección de Estadísticas e Información de Salud, Ministerio de Salud de la Nación.

GRÁFICO 2. Comparación de cobertura de tres dosis por jurisdicción, cohorte 2000 (datos actualizados al 6 de noviembre de 2012).



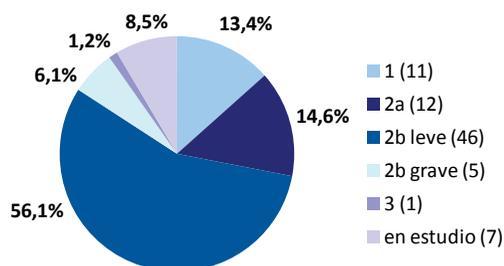
Fuente: ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

TABLA 1. ESAVI de la vacuna contra el VPH por cada 100.000 dosis.

Tasa ESAVI vacuna VPH	11,87
Tasa ESAVI con 1ª dosis	17,43
Tasa ESAVI con 2ª dosis	5,46
Tasa ESAVI con 3ª dosis	6,03
Tasa ESAVI grave	0,72

Fuente: ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

GRÁFICO 3. Clasificación de ESAVI, vacuna contra el VPH (n=82).



Fuente: ProNaCEI, Ministerio de Salud de la Nación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Globocan 2008. Cancer Fact Sheet. [Disponible en: <http://globocan.iarc.fr/factsheets/cancers/cervix.asp>]. [Último acceso: 21 de enero de 2013].
- Introducción e implementación de nuevas vacunas. Guía Práctica de la Organización Panamericana de la Salud. Publicación Técnica y Científica n° 632; 2009.
- Paavonen J, et al. Efficacy of Human Papillomavirus (HPV)-16/18 AS04-Adjuvanted Vaccine Against Cervical Infection and Precancer Caused by Oncogenic HPV Types (PATRICIA): Final Analysis of a Double-Blind, Randomised Study in

Young Women. The Lancet. 2009;374(9686):301-314.

- Ciapponi A, et al. Type-Specific HPV Prevalence in Cervical Cancer and High-Grade Lesions in Latin America and the Caribbean: Systematic Review and Meta-Analysis. PLoS ONE. 2011;6(10).

- Crawford N, et al. Syncope and Seizures Following Human Papillomavirus Vaccination: A Retrospective Case Series. MJA. 2011;194(1):16-18.

HITOS Y PROTAGONISTAS

ARTURO OÑATIVIA, SANITARISTA DE FUSTE

Federico Pέργola

Director del Instituto de Historia de la Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires

Tal vez la actividad más importante de Arturo Oñativia como sanitarista haya sido realizada durante la presidencia de otro Arturo, que también era médico: el Dr. Illia.¹

Arturo Umberto Illia fue elegido Presidente de la Nación Argentina el 7 de julio de 1963 y asumió el 12 de octubre de ese año. Inmediatamente, designó en el Ministerio de Asistencia Social y Salud Pública al Dr. Oñativia,² de origen salteño e interesantes antecedentes: "Formado en el Instituto de Semiología del Hospital de Clínicas y en el Hospital Rivadavia, fundó en Salta en 1955 el Instituto de Endocrinología (primitivamente llamado Instituto del Bocio), preocupado por la alta prevalencia del bocio endémico en el norte argentino. Acompañado por el pediatra porteño doctor Bernabé Cantlon como subsecretario y asesorado por el cirujano misionero Plácido E. Nosiglia, Oñativia publicó su Política Sanitaria Nacional en 1966".³ Militante de la Unión Cívica Radical, según Acuña⁴ provenía de las filas del unionismo, una vertiente partidaria conservadora y afín a la antigua conducción alvearista; en cambio, Pignatelli⁵ lo ubicaba dentro de las huestes que respondían a Balbín, uno de los conductores de la intransigencia en la provincia de Buenos Aires.

De acuerdo con Neri,⁶ la actividad estatal en salud debe estar insertada en un proyecto de política sanitaria global, que a su vez obligue a una reorganización extensa del sector oficial. Y esa fue, justamente, la orientación que adoptó el gobierno de Illia. Para Oñativia —en correspondencia con el Presidente— la salud pública debía integrarse a los planes de desarrollo: el saneamiento ambiental, la educación, la ocupación plena con salario justo y la vivienda eran parte de un mismo

propósito.⁷ Por ese motivo, instauró el Departamento de Planificación y Evaluación de la Salud bajo la conducción del mencionado Cantlon.⁸

Oñativia promovió la descentralización ejecutiva de la Sanidad Nacional en cada distrito mediante la reorganización de las delegaciones sanitarias federales,⁹ que en 1964 pasaron a depender de la Municipalidad de la Ciudad de Buenos Aires, el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, la Maternidad Ramón Sardá y el Instituto del Quemado y de Cirugía Plástica y Reparadora.¹⁰

Oñativia remarcaba la retroalimentación evidente entre pobreza y enfermedad: una determinaba a la otra sin solución de continuidad. Interesó a los economistas en la temática sanitaria y marcó su influencia en los cambios del medio ambiente, en las tasas de crecimiento y en los índices demográficos. Concibió el Plan Nacional de Estadísticas Sanitarias con el fin de analizar la información registrada en todo el territorio argentino. Desde su perspectiva, hasta que no se desarrollasen las economías provinciales, la Nación debería encargarse de la asistencia médica esencial.

Mediante los Centros Regionales de Investigación Nutricional, Oñativia buscó resolver los trastornos alimentarios propios de cada lugar. A través de un préstamo del Banco Interamericano de Desarrollo, financió el Plan Nacional de Abastecimiento de Agua Potable y Saneamiento Rural. Además, desde su Ministerio, coordinó con la Secretaría de Obras Públicas y Obras Sanitarias las acciones necesarias para que 234 localidades de siete provincias gozaran de sus beneficios. Siempre dentro de la misma línea, se ocupó de investigar los costos hospitalarios y elevó al Congreso un proyecto de ley de reforma

en el sector, que obtuvo media sanción en enero de 1965; según los planes, estaría instrumentado a través de la capacidad instalada en ese momento y asegurado en zonas desamparadas por los respectivos organismos de aplicación.¹¹

LA LEY DE MEDICAMENTOS

El tratamiento de temas de salud pública fue prioritario para Illia y Oñativia. La Ley de Medicamentos fue una de las primeras en ser enviadas al Congreso de la Nación durante el período del gobierno radical. Sabsay realizó un preciso estudio sobre esta ley.¹² El senador por Córdoba Mario Zinny, miembro informante del oficialismo en la Cámara Alta, dejó en claro que el proyecto no solamente se encaminaba a bajar el costo de los medicamentos, sino también a moralizar el negocio de los fármacos. El gobierno le otorgaba al medicamento el valor de un bien social: un objeto comercial diferenciado, que las personas enfermas debían comprar de manera ineludible y forzada.

Todo indica que esta Ley de Medicamentos precipitó la caída del gobierno de Illia. En efecto, una de las primeras medidas del dictador Onganía fue derogarla.¹³

En enero de 1985 un grupo de diputados peronistas presentó "un proyecto tendiente a reconocer como única legislación válida para el abastecimiento y control de drogas medicinales a las leyes 16462 y 16453 durante la gestión del funcionario radical".

Los fundamentos del proyecto, firmado por los legisladores justicialistas Diego Ibáñez, Alberto Melón, Lorenzo Pepe y David Lezcano, hacían referencia a la vigencia de la práctica del derecho a la salud. Señalaban que desde el derrocamiento de Juan Domingo Perón sólo había sido asegurada du-

rante un corto periodo, con Oñativia como titular de la cartera de Salud Pública. Asimismo, calificaban al entonces funcionario como “un grande de la provincia de Salta, que demostró la dimensión social de su patriotismo, con una iniciativa político-jurídica, al declarar bienes sociales a los medicamentos”. A la hora de alabar su tarea, los diputados destacaban que “así infligió el más severo golpe a aquellos que, al servicio del interés multinacional, lucran con las carencias sanitarias de nuestro pueblo”.

La presentación de los parlamentarios presuntamente opositores, a apenas dos meses de la muerte de Arturo Oñativia, dibuja un perfil sobresaliente del funcionario, que se ve ratificado por las declaraciones por sus propias declaraciones: “Escucho a mis más acérrimos adversarios, porque ello me permite corregir mis errores, mejorar mis perspectivas. Pienso que siempre se aprende de todos, de quienes están con uno y también de quienes están en la vereda de enfrente”.

“Tal vez por el carácter de humanista, siempre abierto al debate que condujera al miramiento del país, su fallecimiento produjo gran conmoción en medios políticos, científicos y universitarios”.¹⁴

Caraballo, Chartier y Garulli¹⁵ afirman que “el ministro de Salud Pública inspiró el proyecto de Ley de Medicamentos, convencido de que el Estado debía regular su precio y su comercia-

lización por considerarlos ‘bienes sociales’”, y reproducen las siguientes palabras de Castello:¹⁶ “Refiriéndose a esta ley y a las dificultades que se les presentaron, el doctor Illia expresó lo siguiente: ‘Nunca tomamos una medida de Gobierno que no fuera anticipadamente estudiada en todos los aspectos y en todas sus proyecciones. Cuando creímos que debíamos analizar el problema de la salud pública, el precio de los medicamentos, se nombró una comisión [...] para estudiar la calidad de los medicamentos y otra comisión experta en costos [...] Entonces se llevaron muestras de los distintos laboratorios. Hay como veinte o treinta mil muestras de medicamentos que se venden en el país [...] Pero cuando se empezó a estudiar la calidad de ellos, resultaba que muchos de los ingredientes y de las drogas que debía contener el medicamento no las contenía. Es decir que eran medicamentos fraguados, que no eran como especificaba la autorización que se les había dado [...] Mandamos al Congreso de la Nación un mensaje para que, mientras seguíamos con este estudio de los medicamentos, se congelara el precio de ellos [...] Los laboratorios protestaron y dijeron que este era un Gobierno dirigista [...] Pero a los diez días de caer nuestro Gobierno, el señor Onganía decretó precio libre para los medicamentos”.

Romero¹⁷ agrega otro logro de Oñativia: el Hospital San Vicente de Paul

en Orán (Salta), diseñado por los arquitectos Llauro-Urgell, que fue inaugurado durante su gestión.

Pero no eran tiempos fáciles para un gobierno cuyo bagaje electoral había sido magro. Como dice Sáenz Quesada,¹⁸ basándose en ideas de Rodolfo Pandolfi: “Estaban de moda las soluciones mágicas y el gradualismo parecía insuficiente. Por razones más políticas que económicas, la Sociedad Rural constantemente efectuaba quejas y reclamos, mientras el ingeniero Alsogaray pronosticaba consecuencias catastróficas si se seguía aplicando el dirigismo y descuidando el sector externo y el Fondo. Otro sector poderoso que se sintió afectado fue la industria farmacéutica cuando se dictó una ley, a propuesta del ministro Oñativia, que daba intervención al Estado en los medicamentos por ser bienes sociales que escapaban a la ley de la oferta y la demanda”.

Para finalizar, no se debe olvidar la Ley de Profilaxis con Sal Yodada, promulgada durante ese mismo mandato presidencial bajo la inspiración de Oñativia. Dicha disposición contribuyó a combatir el cretinismo endémico en el noroeste argentino y se sumó al mejoramiento de las vías de comunicación, que rompió el aislamiento de las poblaciones lugareñas. Es por ello que la epidemia desapareció más prontamente en sus otros focos: en el Litoral y en el Delta del Paraná.²⁰

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ¹ Pérgola F, Rodríguez A. Intereses en pugna: Illia versus laboratorios. Todo es Historia. 2009;501:66-74.
- ² Luna F. Los gobiernos radicales. Desde el primer gobierno de Yrigoyen hasta Alfonsín (1916-1983). Buenos Aires: Planeta; 2003.
- ³ Buzzi A. Comentario de libros. Buenos Aires. Revista de la AMA. 2007;120(4):30-35.
- ⁴ Acuña M. Alfonsín: la tradición política del radicalismo. Buenos Aires: CEAL; 1984.
- ⁵ Pignatelli A. Ricardo Balbín, el presidente postergado. Buenos Aires: CEAL; 1992.
- ⁶ Neri A. Salud y política social. Buenos Aires: Hachette; 1982.
- ⁷ Visillac E, Martínez N, Boloniati N. De la profesión liberal a la precarización del trabajo médico (1a parte). Temas de Salud, AMMCBA. 2007;128:1-8.
- ⁸ Cantlon B. Seminario: políticas de salud. La experiencia argentina. Medicina y Sociedad. 1981;4(1-2):14-21.
- ⁹ Schufer M. Una breve historia de la profesión médica en la Argentina. Médicos & Medicinas en la historia. 2003;2(7):12-23.
- ¹⁰ Mazzeo V. Mortalidad infantil en la ciudad de Buenos Aires (1956-1986). Buenos

Aires: CEAL; 1993.

¹¹ Veronelli JC, Veronelli Correch M. Los orígenes institucionales de la salud pública en la Argentina. Buenos Aires: OPS/OMS; 2004.

¹² Sabsay F, Frondizi, Illia, Alfonsín. Buenos Aires: Ciudad Argentina USAL; 2000.

¹³ Sierra e Iglesias JP. Arturo Oñativia. Genio y figura. Salta: Sin sello editorial; 2002.

¹⁴ Falleció en Salta el médico y político Arturo Oñativia. Buenos Aires: Tiempo Argentino; 2 de abril de 1985.

¹⁵ Caraballo L, Chartier N, Garulli L. Documentos de historia argentina 1955-1976, 2a edición. Buenos Aires: Eudeba; 2011.

¹⁶ Castello AE. La democracia inestable 1962-1966 (tomo 2). Bs. As.: La Bastilla; 1986.

¹⁷ Romero LA. Argentina, una crónica total del siglo XX. Buenos Aires: Aguilar; 2000.

¹⁸ Sáenz Quesada M. Historia de un país y de su gente (tomo 2). Buenos Aires: Sudamericana (de bolsillo); 2001.

¹⁹ Pérgola F. Historia de las epidemias en la Argentina. Buenos Aires: Comisión Nacional Salud Investiga; 2011.

SALUD INVESTIGA

REGISTRO NACIONAL DE INVESTIGACIONES EN SALUD

El Registro Nacional de Investigaciones en Salud de Argentina (ReNIS) se implementó en 2012 con el propósito de poner a disposición del ámbito científico-académico y del público en general los estudios de Farmacología Clínica autorizados por ANMAT y las investigaciones en Salud realizadas o financiadas por el Ministerio de Salud de la Nación.

Carolina O'Donnell, Marina Delfino. Comisión Nacional Salud Investiga. Ministerio de Salud de la Nación

Desde hace algunos años, en el ámbito internacional se promueve la creación de registros de ensayos clínicos que permitan tanto a los científicos como a la ciudadanía acceder sin restricciones a esta información. Uno de los países pioneros fue Estados Unidos, que en 1997 creó el Clinical Trial Registry.¹

La iniciativa fue fortalecida por la Declaración de Ottawa cuyo principal objetivo fue establecer principios de aplicación mundial para el registro de dichos ensayos,² y por la decisión del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas³ de establecer en 2004 como condición de aceptación para la publicación de un ensayo clínico su registro previo al inicio del reclutamiento de pacientes. La implementación de registros también ha sido avalada por la Cumbre Ministerial sobre Investigación en Salud (México, 2004), la Declaración de Helsinki (2008) y la propia Organización Mundial de la Salud.

A través de la Resolución 1480 de septiembre de 2011, el Ministerio de Salud de la Nación (MSal) creó el Registro Nacional de Investigaciones en Salud (ReNIS) con el objeto de sistematizar, consolidar y ofrecer ac-

ceso libre a los investigadores, científicos y público en general a la información de las investigaciones en salud humana que se llevan a cabo en el país. El ReNIS es de aplicación obligatoria para los Estudios de Farmacología Clínica con fines de registro en el ámbito de aplicación de la Administración Nacional De Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) y para toda investigación financiada y/o realizada por el Ministerio de Salud y sus organismos descentralizados. Este registro permite ingresar de forma voluntaria otras investigaciones en salud no alcanzadas específicamente por la normativa.

Se designó a la Comisión Nacional Salud Investiga como administradora del Registro y encargada de la validación de los datos ingresados. El ReNIS comenzó a funcionar en mayo de 2012, dentro del Sistema Integrado de Información Sanitaria (SIISA), en el portal del MSal.⁴ Desde su implementación, se han registrado 781 investigadores, 234 centros de investigación, 98 comités de ética y 37 patrocinadores, además de 63 investigaciones en salud, de las cuales un 70% fueron financiadas por el Ministerio de Salud de la Nación, 26% por

la industria farmacéutica (reguladas por ANMAT) y un 4% de investigaciones independientes.

Entre sus beneficios se destacan:

- Aumentar la visibilidad de las investigaciones en salud en el país, incluso de las no publicadas.
- Conformar una base de datos centralizada de investigaciones, investigadores, centros de investigación y comités de ética de todo el territorio.
- Facilitar la difusión de la información entre investigadores y pacientes, ayudando a éstos últimos a tomar una decisión informada sobre su participación en estudios clínicos
- Propiciar la identificación de estudios ya realizados de manera que investigadores y patrocinadores eviten la duplicación de esfuerzos financieros y de RRHH.

A casi un año de su implementación es necesario potenciar su difusión entre usuarios y beneficiarios: investigadores, patrocinadores, comités de ética de investigación, comunidad científica-académica y pacientes; hacerlo permitirá cumplir con el propósito de su creación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

¹ Registro de Ensayos Clínicos. Disponible en: www.clinicaltrials.gov

² Krleza-Jeric Karmela, Chan An-Wen, Dickersin Kay, Sim Ida, Grimshaw Jeremy, Gluud Christian. Principios del registro internacional de protocolos y resultados de ensayos clínicos a base de intervenciones de salud en seres humanos: Declaración de Ottawa (parte 1). Rev Panam Salud Publica [revista en la Internet]. 2006 Jun [citado 2013 Abr 08]; 19(6): 413-416. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1020-49892006000600013&lng=es.

³ De Angelis C, Drazen JM, Frizelle FA, Haug C, Hoey J, Horton R, et al. Clinical trial registration: a statement from the International Committee of Medical Journal Editors. Ann Intern Med. 2004;141:477-8. Epub 2004 Sep 8. [PMID: 15355883]

⁴ Disponible en: <https://sisal.msal.gov.ar/sisa/#sisal>

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES

1. INSTRUCCIONES GENERALES

Los manuscritos deberán enviarse en formato digital a: rasp@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 (opcional) 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

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

Las figuras y fotografías deben presentarse en documento aparte, identificadas con un título breve, numeradas y en orden consecutivo, indicando en el texto el lugar al que corresponden.

Las figuras se presentarán en documento Excel, con las tablas de valores correspondientes.

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

Los gráficos deben ser autoexplicativos y de alta calidad. Si fueran tomados de otra publicación, debe identificarse la fuente al pie de la imagen.

Si se utilizan símbolos en las figuras o gráficos, debe colocarse una explicación al pie del mismo.

Las fotografías no deben tener un tamaño menor a 5 cm de ancho y una resolución mínima de 300 dpi. Las fotografías de personas deben respetar los principios de privacidad o contar con una 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 investigaciones 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 completos del autor responsable y en la cual conste lo siguiente: posibles solapamientos con información previamente publicada, declaración de consentimiento informado de los participantes del estudio, conflicto de intereses y de que todos los autores cumplen con los criterios de autoría y que aprueban la publicación del trabajo. En este sentido, 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 La estructura general del manuscrito deberá respetar el formato IMRYD: 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 y 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
- 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 socio culturales.

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.