

# NOVEDADES DEL CLAP

Número 31, Agosto 2003.

ORGANIZACIÓN  
PANAMERICANA  
DE LA SALUD



ORGANIZATION  
MUNDIAL  
DE LA SALUD



## EN ESTE NÚMERO:

### Sección Científica

- Uso de caproato de 17 alfa hidroxiprogesterona para la prevención del parto pretérmino recurrente
- Supervivencia Infantil. I. ¿Dónde y por qué existen 10 millones de niños que mueren por día?
- Supervivencia Infantil. II. ¿Cómo podemos prevenir muertes infantiles este año?
- Supervivencia Infantil. III. ¿Reduciendo mortalidad infantil: puede actuar la salud pública?
- Supervivencia Infantil. IV. Aplicando un punto de vista de equidad en la salud y la mortalidad infantil: más de lo mismo no es suficiente.
- Supervivencia Infantil. V. Poner los conocimientos en acciones a tomar.
- No más almuerzos gratis.

### Novedades del CLAP

- Curso sobre Metodología de la Investigación Clínica Aleatorizada.

### Novedades de los países

- Ley de Acompañamiento
- Maestría de Bioética

Estimado amigo/a del CLAP, te estamos enviando en nuestras Novedades 31, en la Sección Científica el artículo traducido al español sobre el uso de Caproato 17 alfa hidroxiprogesterona para la prevención del parto pretérmino publicado en el New England Journal of Medicine de junio 2003. Además un resumen de las series sobre Mortalidad Infantil publicadas en el Lancet durante el mes de julio, donde además de denunciar esta grave situación actual y su impacto en los países más pobres, comentan acerca de las intervenciones efectivas para prevenir el problema, la efectividad de los programas desarrollados hasta el momento para aplicar dichas intervenciones, las acciones que se podrían realizar y las barreras que existen para su implementación. Agregamos un comentario del CLAP sobre este interesante estudio ya que consideramos que es

fundamental que los que estamos embarcados en la difícil tarea de mejorar los indicadores de mortalidad infantil en nuestros países conozcamos qué nos está sucediendo e implementemos intervenciones efectivas para prevenirla. Hasta la próxima

## SECCIÓN CIENTÍFICA

### ADMINISTRACION DE CAPROATO DE 17 ALFA-HIDROXIPROSTERONA EN LA PREVENCIÓN DEL PARTO PRETERMINO RECURRENTE

(Prevention of recurrent preterm delivery by 17 alpha-hydroxyprogesterone caproate).

Meis PJ, Klebanoff M, Thom E, Dombrowski MP, Sibai B, Moawad AH, Spong CY, Hauth JC, Miodovnik M, Varner MW, Leveno KJ, Critis SN, Iams JD, Wapner RJ, Conway D, O'Sullivan MJ, Carpenter M, Mercer B, Ramón S, Thorp JM, Peaceman AM, por la Red de trabajo de las Unidades de Medicina Materno-Fetal del Instituto Nacional de Salud Infantil y Desarrollo Humano. *New England Journal of Medicine* 2003; 348: 2379-2385

#### RESUMEN

##### Antecedentes

Las mujeres que han tenido un parto pretérmino espontáneo presentan un riesgo mayor de tener parto pretérmino en embarazos posteriores. Resultados de algunas investigaciones pequeñas sugieren que el caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona puede reducir el riesgo de parto pretérmino.

##### Métodos

Se realizó una investigación clínica placebo-controlada, doble ciego que incluyó mujeres embarazadas con una historia documentada de parto pretérmino espontáneo previo. Las mujeres fueron reclutadas en 19 centros clínicos entre las 16 y las 20 semanas de gestación y se asignaron en forma aleatoria por una central de datos, con una proporción 2:1, a recibir inyecciones semanales de 250 mg de 17 P o inyecciones semanales de un placebo oleoso inerte; las inyecciones fueron continuadas hasta el parto o hasta la semana 36 de gestación. El resultado primario fue parto pretérmino antes de las 37 semanas. El análisis se realizó según intención de tratamiento.

##### Resultados

Las características basales en las 310 mujeres en el grupo progesterona y las 153 mujeres en el grupo placebo fueron similares. El tratamiento con 17P redujo en forma significativa el riesgo de parto menor de 37 semanas de gestación (incidencia, 36.3% en el grupo progesterona versus 54.9% en el grupo placebo; riesgo relativo 0.66 [intervalo de confianza del 95% 0.54 a 0.81]), parto menor de 35 semanas de gestación (incidencia, 20.6% versus 30.7%; riesgo relativo 0.67 [intervalo de confianza del 95% 0.48 a 0.93]), y parto menor de 32 semanas de gestación (11.4% versus 19.6%; riesgo relativo 0.58 [intervalo de confianza del 95% 0.37 a 0.91]). Los niños de las mujeres tratadas con 17P tuvieron menores tasas de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular, y necesidad suplementaria de oxígeno. Estos resultados fueron estadísticamente significativos.

## Conclusiones

La administración de inyecciones semanales de 17P mostró una reducción sustancial de la tasa de parto pretérmino recurrente en las mujeres con alto riesgo de parto pretérmino y redujo la probabilidad de complicaciones severas de sus niños.

**Antecedentes.** El parto pretérmino, parto antes de las 37 semanas completas de gestación, es el principal determinante de mortalidad infantil en los países desarrollados.<sup>1-2</sup> Si bien se han publicado gran cantidad de estudios acerca del uso de estrategias para prevenirlo, como reducir la actividad física, terapia tocolítica, terapia antibiótica y otras, no ha sido demostrado ninguna estrategia efectiva y reproducible para prevenir el parto pretérmino.

Una intervención promisorio evaluada en estudios pequeños fue el tratamiento profiláctico con compuestos progestacionales.<sup>4-7</sup> No todos los estudios reportaron resultados positivos.<sup>8-9</sup> Un meta-análisis no encontró evidencia acerca de la efectividad de compuestos progestacionales en la prevención del parto pretérmino ni en la prevención del aborto recurrente.<sup>10</sup> Otro meta-análisis, que incluyó solamente estudios que evaluaban el caproato de 17 alfa-hidroxiprogesterona, un metabolito natural de la progesterona, mostró una reducción significativa del parto pretérmino.<sup>11</sup> Se eligió por lo tanto este agente farmacológico como droga activa para nuestro estudio.

Las mujeres que han tenido un parto pretérmino tienen un alto riesgo de volver a repetir un parto pretérmino en subsecuentes embarazos.<sup>12</sup> Se condujo un estudio multicéntrico para probar la efectividad del 17 P comparado con un placebo para la prevención de parto pretérmino recurrente en este grupo de mujeres.

**Población y tamizaje.** Fueron revisados los reportes médicos de las mujeres que recibieron control prenatal en los 19 centros participantes con el fin de evaluar la elegibilidad para participar en el estudio; los criterios de elegibilidad incluían antecedentes de parto de pretérmino espontáneo en un embarazo anterior y un embarazo actual entre 15 semanas y 20 semanas 3 días de gestación. Los criterios de exclusión fueron gestación múltiple, anomalía fetal comprobada, tratamiento con progesterona o heparina en el embarazo actual, cerclaje cervical actual o planificado, hipertensión que requiera medicación, convulsiones o haber planificado tener el parto en otro lugar. Fue solicitada una ecografía entre las 14 y las 20 semanas 6 días de gestación para confirmar la edad gestacional y para identificar malformaciones fetales importantes. La edad gestacional en el momento de la aleatorización se determinó de acuerdo a un algoritmo descrito previamente<sup>12</sup> basado en la fecha de la última menstruación y los resultados de la ecografía.

Las potenciales participantes en el estudio fueron entrevistadas por una enfermera de la investigación, quién les explicó el estudio y les pidió a las futuras participantes que firmaran un formulario para obtener los reportes médicos y permitir a la enfermera que copie de la cartilla la información sobre el embarazo anterior que hubiera finalizado en un parto pretérmino. Si el parto pretérmino anterior hubiera sido de un recién nacido vivo único con edad gestacional entre 20 y 36 semanas 6 días y hubiera sido debido a un trabajo de

parto pretérmino espontáneo o a rotura prematura de membranas pretérmino, y no hubiera ningún criterio de exclusión, la mujer era considerada elegible para el estudio. Se invitó a participar a cada mujer elegible y a firmar un consentimiento informado aprobado por el comité revisor institucional local. El estudio comenzó en abril de 1998 pero se detuvo en febrero de 1999 porque la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) le ordenó a la empresa farmacéutica que proveía la droga activa del estudio que cerrara y ordenó una revisión completa de todas las drogas de la empresa, incluida la droga del estudio, debido al control y la documentación deficientes y de pobre calidad. Se consideró que la seguridad de los pacientes no se había comprometido, pero fue cuestionada la potencia del producto que se había provisto. En el momento en que se detuvo el estudio, habían sido reclutadas 150 mujeres, pero no se habían analizado ninguno de los datos. El estudio volvió a empezar con una droga activa y un placebo provistos por una empresa que administra drogas para investigación y los datos que se habían recogido anteriormente no fueron incluidos en el análisis.

**Aleatorización y Seguimiento.** A las mujeres que aceptaron participar se les dio una inyección intramuscular con placebo de aceite inactivado y se les pidió que regresaran en una semana para ser aleatorizadas. Si la mujer no regresaba para la aleatorización entre las 16 y las 20 semanas 6 días de gestación, no se le permitía participar en el estudio. Las mujeres elegibles que retornaban fueron asignadas a recibir inyecciones de droga activa (17P) o de un placebo idéntico en apariencia (aceite de ricino) preparados especialmente para la investigación. Las mujeres, el personal de salud que las atendía y el personal de la investigación desconocían el grupo asignado.

Las cajas de 17P o el placebo se envasaron para cada centro según una secuencia de aleatorización preparada por el Centro Coordinador de Bioestadística de la Universidad George Washington. Se utilizó el método de aleatorización de la urna,<sup>13</sup> estratificado por centro, para generar una secuencia de aleatorización generada por computadora. Para la asignación de las mujeres a 17P o placebo se usó una razón 2:1, porque se sabía que las pacientes asignadas al placebo recibirían inyecciones dolorosas semanalmente sin obtener ningún beneficio directo.

Luego de ingresar al estudio, las pacientes volvieron semanalmente para recibir las inyecciones de 17P o placebo administradas por la enfermera del estudio; las inyecciones fueron administradas hasta las 36 semanas de gestación o hasta el parto, cualquier situación que ocurriera primero.

Además de las visitas semanales para recibir las inyecciones, las mujeres recibían el control prenatal en sus instituciones, según fueran juzgadas apropiadas por sus médicos debido a que se conocía su riesgo de tener un parto pretérmino.

**Evaluación del resultado primario.** Después del parto, el personal del estudio revisó todos los reportes antenatales, del parto, del recién nacido y del posparto y documentó la fecha del parto, el peso al nacer del recién nacido, la historia neonatal, así como también la presencia de complicaciones durante el embarazo. Los niños fueron seguidos hasta el alta del hospital donde nacieron o del hospital al cual hubieran sido transferidos. Parto pretérmino fue definido

como parto menor de 37 semanas completas (259 días) de gestación, calculado como fue descrito anteriormente.

**Análisis estadístico.** El análisis se realizó según intención de tratar. Se utilizó la prueba de Wilcoxon para las variables continuas y la prueba exacta de Fisher o la prueba de chi cuadrado para las variables categóricas. La prolongación del embarazo fue evaluada por los métodos de tabla de vida, considerando la duración como el período entre el momento de la aleatorización y el momento en que la mujer tenía el parto, o se perdiera en el seguimiento, o llegaba a las 40 semanas de gestación, cualquier situación que ocurriera primero. Fueron estimadas curvas de supervivencia libre de eventos mediante el método de Kaplan–Meier, ajustando por diferentes edades gestacionales en el ingreso al estudio, y fueron probadas con la prueba de rango logarítmico.

Basándose en los datos de un estudio previo realizado por el Grupo de Tareas de las Unidades de Medicina Materno–Fetal,<sup>14</sup> calculamos que el 37 % de las mujeres en el grupo placebo tendrían su parto antes de 37 las semanas de gestación. Usando esta estimación, se consideró que un tamaño muestral de 500 mujeres (334 en el grupo progesterona y 166 en el grupo placebo) era suficiente para detectar una reducción del 33% en la tasa de parto pretérmino (de 37% a 25%), asumiendo un error tipo I (dos-colas) de 5% y un poder de al menos 80%.

**Table 1.** Characteristics of the 463 Women at Randomization.\*

Characteristic	Progesterone Group (N=310)	Placebo Group (N=153)
Duration of gestation at the time of qualifying delivery — wk	30.6±4.6	31.3±4.2
No. of previous preterm deliveries	1.4±0.7	1.6±0.9†
>1 Previous preterm delivery — no. (%)	86 (27.7)	63 (41.2)
≥1 Previous term deliveries — no. (%)	153 (49.4)	71 (46.4)
Duration of gestation at randomization — wk	18.4±1.4	18.4±1.4
Age — yr	26.0±5.6	26.5±5.4
Race or ethnic group — no. (%)‡		
Non-Hispanic black	183 (59.0)	90 (58.8)
Non-Hispanic white	79 (25.5)	34 (22.2)
Hispanic	43 (13.9)	26 (17.0)
Asian	2 (0.6)	1 (0.7)
Other	3 (1.0)	2 (1.3)
Marital status — no. (%)		
Married or living with partner	159 (51.3)	71 (46.4)
Never married	119 (38.4)	64 (41.8)
Divorced, widowed, or separated	32 (10.3)	18 (11.8)
Body-mass index before pregnancy§	26.9±7.9	26.0±7.0
Yr of education	11.7±2.3	11.9±2.3
Smoking during pregnancy — no. (%)	70 (22.6)	30 (19.6)
Alcohol use during pregnancy — no. (%)	27 (8.7)	10 (6.5)
Substance use during pregnancy — no. (%)	11 (3.5)	4 (2.6)

\* Valores de máxima y mínima son medias ±SD.

† P=0.007.

‡ La raza fue autoasignada por las mujeres.

§ El índice de masa corporal es el peso en kilos dividido por el cuadrado de la altura en metros.

## **Resultados.**

### **Características de las mujeres**

Se identificó un total de 2980 mujeres como potencialmente aptas para el estudio basándose en la revisión de los reportes médicos desde Septiembre de 1999 a febrero de 2002. De estas mujeres, 1039 fueron elegibles y de éstas, 463 mujeres aceptaron participar en el estudio siendo asignadas a recibir 17P o placebo. Las razones principales de inelegibilidad fueron falta de documentación de haber tenido un parto pretérmino que calificara para entrar en el estudio (en 549 mujeres), edad gestacional de más de 20 semanas (482 mujeres) y cerclaje cervical actual o planificado (241 mujeres).

Las características de las 310 mujeres del grupo progesterona y las 153 mujeres del grupo placebo se muestran en la Tabla 1. Las mujeres en ambos grupos fueron similares en cuanto a la media de edad gestacional en el momento del parto actual, la media de edad gestacional en el momento de la aleatorización, la raza o grupo étnico, estado civil, índice de masa corporal, nivel educativo, situación con respecto al tabaquismo, y uso de sustancias durante el embarazo. Las mujeres en el grupo placebo habían tenido más partos pretérmino anteriores (media, 1,6 vs. 1,4;  $P=0.007$ ).

### **Cumplimiento y efectos colaterales**

Se definió no cumplimiento como la brecha de 10 días o más entre cualquiera de las dos inyecciones. Según esta definición, cumplieron con el tratamiento asignado el 91,5% de las mujeres. No hubo diferencia en la tasa de cumplimiento entre los dos grupos. Un total de 231 mujeres (50%) reportó al menos un efecto adverso. Los efectos colaterales más comunes fueron las reacciones locales en el sitio de la inyección, incluido el dolor (34,2% de las mujeres), tumefacción (14,1%), prurito (11,3%) y equimosis (6,7%). Más mujeres en el grupo progesterona comparado con el grupo placebo presentaron tumefacción en el sitio de inyección (17,2% vs. 7,8%,  $P=0.007$ ) o una tumoración en el sitio de inyección (5,5% vs. 1,3%,  $P=0.03$ ).

### **Resultado primario y parto pretérmino**

Los datos de los resultados estuvieron disponibles para 459 de 463 mujeres (99,1%) (cuadro 2). La frecuencia del parto antes de las 37 semanas de gestación fue de 36,3% en el grupo progesterona, comparado con 54,9% en el grupo placebo ( $P<0.001$ ). El parto antes de las 35 semanas de gestación fue también menos frecuente en el grupo progesterona (20,6% vs. 30,7%,  $P=0.02$ ). Hubo una reducción de 42% en la tasa de parto antes de las 32 semanas de gestación en el grupo progesterona (11,4% vs. 19,6%,  $P=0.02$ ). Las tasas de parto pretérmino en el grupo progesterona no difirieron según la semana de gestación en el momento del parto actual. El análisis de supervivencia demostró una prolongación significativa del embarazo con 17P en comparación con placebo ( $P=0.01$ ). Debido a que hubo un desbalance entre los grupos progesterona y placebo con respecto a la cantidad de partos pretérmino previos, los autores realizaron un análisis ajustando por esta variable. El riesgo relativo ajustado para parto antes de las 37 semanas de gestación en el grupo 17P comparado con el grupo placebo fue 0,70 (intervalo de confianza de 95%, 0,57 a 0,85). No hubo diferencias significativas entre los grupos con respecto a las consultas al hospital por parto pretérmino, al uso de tocolíticos, uso de corticosteroides, cesárea, o corioamnionitis (Tabla 2).

Más de la mitad de las mujeres reclutadas fueron negras. La reducción de la tasa de parto de pretérmino con 17P entre las mujeres negras fue muy similar a la encontrada en las mujeres no negras (Tabla 2).

La efectividad de 17P en este estudio sugiere que se necesita tratar solamente 5 a 6 mujeres (intervalo de confianza de 95% de 3,6 a 11,1) con un nivel del riesgo de parto pretérmino similar a las mujeres del estudio, para prevenir un parto pretérmino antes de 37 semanas de gestación. De igual manera, 12 mujeres (intervalo de confianza 95% 6,3 a 74,6) con un nivel similar de riesgo necesitarían ser tratadas para prevenir un parto antes de las 32 semanas de gestación.

Las tasas de aborto espontáneo entre 16 y 19 semanas 6 días de gestación y las tasas de muerte fetal después de las 19 semanas 6 días de gestación se muestran en las Tablas 2 y 3. Hubo un aumento pequeño y no significativo en la tasa de aborto espontáneo y muerte fetal en el grupo progesterona comparado con el grupo placebo. Con una excepción, todas las muertes fatales ocurrieron antes de las 24 semanas de gestación.

### **Resultados neonatales**

Hubo una reducción significativa del riesgo de peso al nacer menor de 2500 g en el grupo progesterona comparado con el grupo placebo (riesgo relativo 0,66;  $P=0.003$ ) y una reducción no significativa del riesgo de peso al nacer menor de 1500 g (riesgo relativo 0,62;  $P=0.08$ ) (Tabla 3). El tratamiento con 17P provocó reducciones significativas en las tasas de enterocolitis necrotizante ( $P=0.01$ ), necesidad de suplementación con oxígeno y hemorragia intraventricular de cualquier grado. Sin embargo, no hubo diferencias significativa entre los grupos en la tasa de hemorragia intraventricular de grado 3 a 4. Las tasas de mortalidad infantil, taquipnea transitoria neonatal, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, necesidad de apoyo ventilatorio, retinopatía del prematuro y patente de ductus arterioso fueron levemente inferiores en el grupo progesterona si bien estas diferencias no fueron significativas. De las 17 muertes neonatales, 16 fueron debidos a complicaciones de la prematuridad y 1 a hipoxia intraparto posterior a una rotura uterina. Nueve lactantes tuvieron malformaciones congénitas (2,0 % en cada grupo). No hubo ningún modelo uniforme consistente para estos defectos y ninguno envolvió órganos genitales. Un hijo de una mujer en el grupo progesterona tuvo torsión de testículo in utero, con infarto posterior.

**Table 2.** Outcomes of Pregnancy According to Treatment Assignment.\*

Outcome	Progesterone Group (N=306)	Placebo Group (N=153)	Relative Risk (95% CI)
	no. (%)		
Delivery before 37 wk of gestation	111 (36.3)	84 (54.9)	0.66 (0.54–0.81)
Spontaneous	90 (29.4)	69 (45.1)	0.65 (0.51–0.83)
Indicated because of complications	21 (6.9)	15 (9.8)	0.70 (0.37–1.32)
Black women	64 (35.4)	47 (52.2)	0.68 (0.51–0.90)
Nonblack women	47 (37.6)	37 (58.7)	0.64 (0.47–0.87)
Delivery before 35 wk of gestation	63 (20.6)	47 (30.7)	0.67 (0.48–0.93)
Delivery before 32 wk of gestation	35 (11.4)	30 (19.6)	0.58 (0.37–0.91)
Miscarriage at <20 wk of gestation	5 (1.6)	0	NA
Hospital visit for preterm labor	49 (16.0)	21 (13.8)	1.15 (0.72–1.86)
Tocolytic therapy	53 (17.3)	24 (15.9)	1.09 (0.70–1.69)
Corticosteroids for fetal lung maturity	52 (17.8)	30 (19.7)	0.91 (0.60–1.35)
Cesarean delivery	77 (25.2)	41 (26.8)	0.94 (0.68–1.30)
Chorioamnionitis	11 (3.6)	5 (3.3)	1.09 (0.39–3.09)

\* Se perdieron los datos sobre consulta en el hospital por trabajo de parto pretérmino en una mujer en el grupo placebo; los datos sobre terapia tocolítica se perdieron en 2 mujeres del grupo placebo; y los datos sobre la administración de corticoides para maduración pulmonar se perdieron en 14 mujeres del grupo progesterona y en una mujer del grupo placebo. CI significa intervalo de confianza y NA no aplicable.

## Discusión

El tratamiento semanal con 17P, comenzando a las 16 a 20 semanas de gestación y continuando hasta el parto o hasta las 36 semanas de gestación, redujo en forma significativa la tasa de parto pretérmino antes de las 37, 35 y 32 semanas de gestación en las mujeres con alto riesgo de parto pretérmino. Las tasas de algunas complicaciones de la prematuridad se redujeron entre los lactantes de las mujeres asignadas a esta terapia.

Las mujeres reclutadas en este estudio tenían tasas altas de parto de pretérmino, y más del 50% de las mujeres que recibieron inyecciones de placebo tuvieron el parto antes de 37 semanas. Esta alta tasa de parto pretérmino está probablemente más relacionada con el antecedente de haber tenido partos pretérmino previos. Cuanto más temprano ocurra el parto pretérmino mayor es la probabilidad que presentar un parto pretérmino en el próximo embarazo.<sup>12</sup> En nuestro estudio, la duración media de la edad gestacional en el momento del parto qualifying fue 31 semanas, y un tercio de las mujeres reclutadas había tenido más de un parto de pretérmino anterior. Por consiguiente, las mujeres en este estudio tenían un riesgo particularmente alto. Estaban también altamente motivadas, y el cumplimiento fue excelente.

El parto pretérmino tiene múltiples causas.<sup>16</sup> Algunos estudios sugieren que las causas de parto pretérmino temprano son diferentes que el parto pretérmino tardío, estando el parto pretérmino temprano más relacionado con la infección.

<sup>17</sup> Si bien este estudio no muestra que el 17P tenga algún efecto en el proceso infeccioso, la intervención se mostró fuertemente protectora contra el parto pretérmino temprano y tardío. No se conocen los mecanismos de acción del 17P para prolongar el embarazo. La acción de la progesterona en el miometrio de la mujer embarazada incluye relajación del músculo liso miometrial, bloqueo de la acción de la ocitocina, e inhibición de la formación de uniones en los espacios (gap junctions).<sup>18,19</sup> En los ovinos, caprinos, y algunos otros mamíferos, la disminución de la progesterona plasmática y el aumento del estrógeno circulante precede el inicio del trabajo de parto.<sup>20</sup> Aunque esta alteración en la relación estrógeno progesterona plasmática no precede el inicio del trabajo de parto en los primates, existe evidencia que los cambios locales en el nivel de progesterona o la razón progesterona estrógeno en la placenta, decidua o membranas fetales quizá sean importantes en el inicio del trabajo de parto en los seres humanos.<sup>21</sup> Además, la administración de antagonistas de la progesterona en las mujeres al término provoca una mayor tasa de trabajo de parto espontáneo.<sup>22</sup>

Se decidió utilizar el 17P debido a que existen reportes de su efectividad en estudios previos.<sup>4-6</sup> Otros estudios no mostraron ningún beneficio, como un estudio que incluyó mujeres con embarazo gemelar<sup>8</sup> y un estudio en mujeres con bajo riesgo de parto pretérmino.<sup>9</sup> La mayoría de los estudios que reportaron efectos de otros componentes de la progesterona no han demostrado ningún efecto beneficioso para reducir el riesgo del parto pretérmino.<sup>23-27</sup> Sin embargo, un estudio recientemente publicado en el que se utilizó supositorios de progesterona sugirió que esta vía de administración quizá sea una alternativa viable.<sup>28</sup> El riesgo del parto pretérmino fue menor en las participantes de ese estudio que el que reportan los autores de este estudio. Entre los criterios de inclusión estaban tener antecedentes de parto antes de las 37 semanas de gestación, cerclaje cervical o malformación uterina. Las mujeres en el grupo placebo del estudio tenían una tasa de parto pretérmino de 28,5% en comparación con 13,8% en el grupo progesterona. Estos resultados apoyan el concepto del uso profiláctico de la progesterona para prevenir el parto pretérmino.

El tratamiento con 17P también produjo mejores resultados neonatales. Aunque la reducción de la mortalidad neonatal en el grupo progesterona no fue significativa (riesgo relativo, 0,44; P=0.08), el estudio no estuvo diseñado con poder suficiente para demostrar un efecto en este resultado. Hubo reducciones significativas en las tasas de enterocolitis necrotizante, hemorragia intraventricular y necesidad de oxígeno suplementario en el grupo progesterona.

La droga 17P pareció ser segura. No se produjo ningún aumento en la tasa de malformaciones congénitas en el grupo progesterona. Estos resultados son compatibles con revisiones de la literatura que muestran una ausencia de efectos teratogénicos con el uso de 17P durante el embarazo.<sup>29,30</sup>

Los resultados de este estudio deben interpretarse con cuidado. Aunque la 17P resultó efectiva para la prevención del parto pretérmino en nuestra cohorte de mujeres con alto riesgo, quizá no sea efectivo en mujeres de menor riesgo,<sup>9</sup> y la mayoría de los partos pretérmino ocurren en mujeres sin parto pretérmino

anterior. Por consiguiente, nuestros resultados quizá no sean generalizables a las mujeres cuyos factores de riesgo para parto pretérmino sean diferentes de los de las mujeres del estudio. Además, aunque 17P redujo significativamente la tasa de parto pretérmino en las mujeres que lo recibieron, la tasa de parto pretérmino en este grupo fue muy alta (36,3%). Por lo tanto, la identificación de otras causas del parto pretérmino y otros métodos para prevenirlo sigue siendo una necesidad apremiante.

**Table 3. Fetal and Neonatal Outcomes According to Maternal Treatment Assignment.\***

Outcome	Progesterone Group (N=306)	Placebo Group (N=153)	Relative Risk (95% CI)
	<i>no./total no. with data (%)</i>		
Fetal death, antepartum or intrapartum	6/306 (2.0)	2/153 (1.3)	1.50 (0.31–7.34)
Birth weight			
<2500 g	82/301 (27.2)	62/151 (41.1)	0.66 (0.51–0.87)
<1500 g	26/301 (8.6)	21/151 (13.9)	0.62 (0.36–1.07)
Neonatal death	8/306 (2.6)	9/153 (5.9)	0.44 (0.17–1.13)
Transient tachypnea	11/305 (3.6)	11/152 (7.2)	0.50 (0.22–1.12)
Respiratory distress syndrome	29/305 (9.5)	23/152 (15.1)	0.63 (0.38–1.05)
Bronchopulmonary dysplasia	4/305 (1.3)	5/152 (3.3)	0.40 (0.11–1.46)
Ventilatory support	26/303 (8.6)	22/151 (14.6)	0.59 (0.35–1.00)
Supplemental oxygen	45/303 (14.9)	36/151 (23.8)	0.62 (0.42–0.92)
Intraventricular hemorrhage			
Grade 3 or 4	2/305 (0.7)	0/153	NA
Any grade	4/305 (1.3)	8/153 (5.2)	0.25 (0.8–0.82)
Necrotizing enterocolitis	0/305	4/152 (2.6)	NA
Patent ductus arteriosus	7/305 (2.3)	8/151 (5.3)	0.43 (0.16–1.17)
Retinopathy	5/305 (1.6)	5/152 (3.3)	0.50 (0.15–1.70)
Proven sepsis	9/305 (3.0)	4/152 (2.6)	1.12 (0.35–3.58)

\*Taquipnea transitoria fue definida como requerimiento de oxigenoterapia, ventilación mecánica, o ambos durante las primeras 24 horas de vida en un lactante con peso al nacer menor a 1.000g y en quien no había evidencia de otras causas de dificultad respiratoria. Síndrome de dificultad respiratoria fue definido por un diagnóstico clínico de síndrome de dificultad respiratoria de tipo I y requerimiento de oxígeno durante al menos 24 horas o por la muerte antes de 24 horas en un lactante que hubiera tenido ese diagnóstico y ese tratamiento. Displasia broncopulmonar fue definida como requerimiento de oxigenoterapia (fracción de oxígeno inspirado, >0,21) durante los 28 primeros días de vida. Hemorragia intraventricular se calificó de acuerdo al resultado radiológico más grave antes del egreso hospitalario. Enterocolitis necrotizante fue definida como la presencia inequívoca de aire intramural en la radiografía abdominal, una perforación vista en la radiografía o el estrechamiento después de un episodio de sospecha de enterocolitis necrotizante.

Fueron reportados los lactantes con patente de ductus arterioso si el tratamiento para ductus estaba documentado en los reportes médicos. La retinopatía se diagnosticó mediante un examen oftalmológico. Sepsis fue definida por hemocultivos positivos de líquido cefalorraquídeo, u orina en el momento de ingreso a la sala de recién nacidos o (ante la ausencia de cultivos positivos) evidencia clínica de colapso cardiovascular o una radiografía inequívoca confirmando la presencia de infección en un lactante con diagnóstico clínico de sepsis. IC significa intervalo de confianza y NA no aplicable.

## Referencias

1. Paneth NS. The problem of low birth weight. *Future Child* 1995;5:19-34.
2. Mattison DR, Damus K, Fiore E, Petrini J, Alter C. Preterm delivery: a public health perspective. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2001;15:Suppl 2:7-16.
3. Creasy RK. Preterm birth prevention: where are we? *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168:1223-30.
4. LeVine L. Habitual abortion: a controlled clinical study of pregestational therapy. *West J Surg Obstet Gynecol* 1964;72:3036.
5. Papiernik E. Double blind study of an agent to prevent pre-term delivery among women at increased risk. Schering ed. Serie 4, 1970:65-8.
6. Johnson JWC, Austin KL, Jones GS, Davis GH, King TM. Efficacy of 17  $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate in the prevention of premature labor. *N Engl J Med* 1975;293: 675-80.
7. Yemini M, Borenstein R, Drazzen E, et al. Prevention of premature labor by 17 alphahydroxyprogesterone caproate. *Am J Obstet Gynecol* 1985;151:574-7.
8. Hartikainen-Sorri A-L, Kauppila A, Tuimala R. Inefficacy of 17  $\alpha$  hydroxyprogesterone caproate in the prevention of prematurity in twin pregnancy. *Obstet Gynecol* 1980;56:692-5.
9. Hauth JC, Gilstrap LC III, Brekken AL, Hauth JM. The effect of 17 alpha hydroxyprogesterone caproate on pregnancy outcome in an active-duty military population. *Am J Obstet Gynecol* 1983;146:187-90.
10. Goldstein P, Berrier J, Rosen S, Sacks HS, Chalmers TC. A meta-analysis of randomized control trials of progestational agents in pregnancy. *Br J Obstet Gynecol* 1989;96: 265-74.
11. Keirse MJNC. Progesterone administration in pregnancy may prevent preterm delivery. *Br J Obstet Gynaecol* 1990;97:149- 54.
12. Iams JD, Goldenberg RL, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: recurrence risk of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 1998;178:1035-40.
13. Wei LJ, Lachin JM. Properties of the urn randomization in clinical trials. *Control Clin Trials* 1988;9:345-64. [Erratum, *Control Clin Trials* 1989;10:126a.]
14. Iams JD, Newman RB, Thom EA, et al. Frequency of uterine contractions and the risk of spontaneous preterm delivery. *N Engl J Med* 2002;346:250-5.
15. Lan KKG, DeMets DL. Discrete sequential boundaries for clinical trials. *Biometrika* 1983;70:659-63.
16. Goldenberg RL, Iams JD, Mercer BM, et al. The Preterm Prediction Study: the value of new vs standard risk factors in predicting early and all spontaneous preterm births. *Am J Public Health* 1998;88:233-8.
17. Hauth JC, Andrews WW, Goldenberg RL. Infection-related risk factors predictive of spontaneous preterm labor and birth. *Prenat Neonat Med* 1998;3:86-90.
18. Siiteri PK, Serón-Ferré M. Some new thoughts on the feto-placental unit and parturition in primates. In: Novy MJ, Resko JA, eds. *Fetal endocrinology*. New York: Academic Press, 1981:1-34.
19. Garfield RE, Kannan MS, Daniel EE. Gap junction formation in myometrium: control by estrogens, progesterone, and prostaglandins. *Am J Physiol* 1980;238:C81-C89.
20. Challis JRG. Sharp increases in free circulating oestrogens immediately before parturition in sheep. *Nature* 1971;229:208.
21. Mitchell B, Cruickshank B, McLean D, Challis J. Local modulation of progesterone production in human fetal membranes. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;55:1237-9.
22. Frydman R, LeLaidier C, Baton-Saint- Mleux C, Hernandez H, Vial M, Bourget P. Labor induction in women at term with mifepristone (RU 486): a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Obstet Gynecol* 1992;80:972-5.
23. Sondergaard F, Ottesen B, Detlefsen G, et al. Traitement par la progesterone des menaces d'accouchement premature avec taux bas de progesterone plasmatique. *Contracept Fertil Sexual* 1985;13:1227-31.
24. Fuchs F, Stakemann G. Treatment of threatened premature labor with large doses of progesterone. *Am J Obstet Gynecol* 1960; 79:172-6.
25. Goldzieher JW. Double-blind trial of a progestin in habitual abortion. *JAMA* 1964; 188:651-4.
26. Swyer GIM, Daley D. Progesterone implantation in habitual abortion. *Br Med J* 1953;1:1073-7.

27. Hobel CJ, Ross MG, Bemis RL, et al. The West Los Angeles Preterm Birth Prevention Project. I. Program impact on high-risk women. *Am J Obstet Gynecol* 1994;170:54- 62.
28. da Fonseca EB, Bittar RE, Carvalho MH, Zugaib M. Prophylactic administration of progesterone by vaginal suppository to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women at increased risk: a randomized placebo-controlled double-blind study. *Am J Obstet Gynecol* 2003;188:419-24.
29. Schardein JL. Congenital abnormalities and hormones during pregnancy: a clinical review. *Teratology* 1980;22:251-70.
30. Raman-Wilms L, Tseng AL, Wighardt S, Einarson TR, Koren G. Fetal genital effects of first-trimester sex hormone exposure: a meta-analysis. *Obstet Gynecol* 1995;85:141-9.

*Si quieres el artículo completo en formato PDF, debes solicitarlo a Mercedes Colomar: [colomarm@clap.ops-oms.org](mailto:colomarm@clap.ops-oms.org)*

### **Comentario del CLAP - OPS/OMS**

Se evaluó la calidad metodológica del artículo siguiendo la Guía para Usuarios para evaluar artículos sobre Terapia <sup>1-2</sup>

El estudio responde a una pregunta clara, que es evaluar si la administración semanal de caproato de 17 alfa hidroxiprogesterona es efectivo para prevenir el parto pretérmino recurrente en mujeres con antecedentes de parto pretérmino. La magnitud del efecto esperada fue reducir un 33% la tasa de parto pretérmino asumiendo una prevalencia en el grupo control de un 37% (se consideró suficiente una reducción de 37% a 25%). Las mujeres con embarazos de entre 15 a 20 semanas de edad gestacional (confirmado por ecografía), con antecedente de parto pretérmino previo (parto de un recién nacido único, vivo con una edad gestacional entre 20 y 36 semanas 7 días; las causas de parto pretérmino debían ser parto espontáneo o por ruptura prematura de membranas) fueron aleatorizadas a recibir tratamiento o placebo. Del total de mujeres elegibles (n=463) 310 recibieron progesterona inyectable en forma semanal y 153 recibieron un placebo idéntico. Las inyecciones continuaron hasta las 36 semanas.

La secuencia de aleatorización se realizó utilizando el método de la urna con estratificación de acuerdo a los centros que generó una secuencia de números aleatorios generada por computadora. Las drogas en estudio fueron colocadas en paquetes de acuerdo a esta secuencia. Los autores no especifican que estos paquetes fueran numerados secuencialmente y distribuidos en ese orden. De todas maneras este es un estudio controlado con placebo idéntico.

Los autores reportan una pérdida en el seguimiento de 4 mujeres (0.8%).

La intervención fue enmascarada ya que utilizaron placebos idénticos. Además se reporta en el estudio que las mujeres, el personal que las controlaba y el personal de la investigación desconocían la asignación.

Los autores no reportan exclusiones post aleatorización.

Las características basales de las pacientes al ingreso del estudio, son en general similares. Existe una diferencia en el antecedente de parto pretérmino previo, que fue mayor en el grupo placebo (media de 1.4 comparado con una media de 1.6 en el grupo tratamiento). Los autores ajustaron por esta variable y muestran ambos resultados. No hubo co-intervenciones.

**Conclusión.** Luego de analizar la calidad metodológica del estudio, se observó que: el estudio responde a una pregunta clara, que fue aleatorizado, explicando

el método que se utilizó para generar la secuencia y asumimos que dicha secuencia estuvo enmascarada. Los tratamientos estuvieron enmascarados para las pacientes y todo el personal involucrado en el estudio. Se reportan muy pocas pérdidas en el seguimiento. El análisis de los resultados se realizó según intención de tratamiento. La mayoría de las características demográficas y clínicas de las pacientes estuvieron igualmente distribuidas en los dos grupos, y se realizó ajuste por las diferencias. No hubo co-intervenciones.

Se piensa que los métodos de esta investigación fueron, en promedio, fuertes y proporcionan un comienzo válido para evaluar los resultados.

**Resultados.** La utilización de caproato de 17P hidroxiprogesterona en forma inyectable y semanal redujo el riesgo de parto pretérmino menor de 37 semanas en un 30% (con un intervalo de confianza del 95% entre 43% y 15%). La intervención también redujo el riesgo de parto menor de 32 semanas en un 42% (entre 63% y 9%) y el riesgo de parto menor de 35 semanas en un 33% (entre 52 y 7%). Se necesitarían tratar 5 a 6 mujeres con un nivel de riesgo de parto pretérmino similar a las incluidas en este estudio para evitar un parto pretérmino menor de 37 semanas y se necesitarían tratar 12 para evitar un parto menor de 32 semanas.

El efecto fue similar en mujeres blancas y negras.

No hubo diferencias significativas entre los grupos intervención y placebo en las tasas de uso de drogas tocolíticas, uso de corticoides, cesárea ni corioamnionitis.

En cuanto a resultados de morbilidad neonatal el uso de progesterona redujo en forma significativa el riesgo de bajo peso al nacer en un 34% (entre 49% y 13%). Asimismo la intervención redujo en forma significativa las tasas de enterocolitis necrotizante, la necesidad suplementaria de oxígeno y la hemorragia intraventricular. No hubo diferencias entre los grupos en la tasa de muerte neonatal, taquipnea transitoria, síndrome de dificultad respiratoria, displasia broncopulmonar, retinopatía del prematuro, necesidad de asistencia respiratoria mecánica y ductus arterioso.

### **Implicancias para la práctica y para la investigación**

Si bien el estudio muestra que el tratamiento semanal con 17P, comenzando a las 16 a 20 semanas de gestación y continuando hasta el parto o hasta las 36 semanas de gestación, redujo en forma significativa la tasa de parto pretérmino antes de las 37, 35 y 32 semanas de gestación en mujeres con alto riesgo de parto pretérmino, tenemos algunas consideraciones al respecto.

1. Las mujeres reclutadas en este estudio tenían un riesgo particularmente alto de tener parto pretérmino (más del 50% de las mujeres en el grupo control tuvieron un parto pretérmino). Por lo tanto los resultados no pueden ser generalizados a aquellas mujeres cuyo riesgo fuera diferente a las mujeres en el estudio.

2. El criterio de inclusión el estudio fue que las mujeres tenían antecedentes de parto pretérmino anterior y la mayoría de los partos pretérmino suceden en mujeres sin parto pretérmino previo, lo cual hace los resultados poco generalizables.

3. Si bien la intervención fue efectiva, la tasa de parto pretérmino siguió siendo muy alta (36.3%), lo que nos hace pensar en que existen otras causas que afectan la tasa de parto pretérmino que aún no se conocen

Por lo especificado anteriormente, coincidimos con los autores en que los resultados de este estudio deben interpretarse con cuidado y que se necesita investigar acerca de la identificación de otras causas del parto pretérmino y otros métodos para prevenirlo.

## Referencias

1. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II: How to use an article about therapy or prevention. A: Are the results of the study valid? JAMA 1993; 270:2598-2601.
2. Guyatt GH, Sackett DL, Cook DJ, for the Evidence-based Medicine Working Group. Users' guides to the medical literature. II: How to use an article about therapy or prevention. B: What were the results and will they help me in caring for my patients? JAMA 1994; 271: 59-63.

## SUPERVIVENCIA INFANTIL

*Les estamos enviando en forma resumida y en español las cinco series publicadas por el Grupo Bellagio en la Revista Lancet durante los meses de junio y julio de 2003.*

### [Comentario de Sahra Venis \(The Lancet 2003; 361: 2172\)](#)

La primera serie comienza con una descripción de la epidemiología de un desastre de la salud pública mundial: cada año más de 10 millones de niños no llegan a cumplir 5 años de vida. Las cuatro series restantes proveen una base técnica para lograr una nueva manera de encarar la salud infantil, que va desde el conocimiento de la epidemiología de las muertes infantiles a una evaluación acerca de cómo podrían prevenirse estas muertes con las intervenciones actualmente disponibles, si los sistemas de entrega de dichas intervenciones pudieran lograr una cobertura alta, y cómo asegurarse que los niños más pobres reciban dichas intervenciones, ya que en general son los más necesitados de las mismas. Los autores esperan que estas series conduzcan a un debate acerca de la salud infantil, sin crear nuevas estructuras burocráticas o conflictos políticos. No hacen promesas inmediatas, pero proponen organizar reuniones cada 2 años para chequear el progreso en la supervivencia infantil y hacer un llamado de atención si nada hubiera sido hecho. "Esta propuesta no sirve en forma aislada pero significa un compromiso a largo plazo para cambiar y mejorar la situación de la salud infantil." Los autores proponen que todos los lectores se unan al debate, por medio electrónico al correo: [debate@lancet.com](mailto:debate@lancet.com); algunas sugerencias serán publicadas en el sitio web del Lancet ([www.thelancet.com](http://www.thelancet.com)).

***La pregunta que ahora nos queda es: "¿tendremos el deseo de hacer lo que se necesita hacer?"***

<b>SERIE I</b>
----------------

## ¿DÓNDE Y POR QUÉ CADA AÑO MUEREN 10 MILLONES DE NIÑOS? (Where and why are 10 million children dying every year?)

Black RE, Morris SS, Bryce J. The Lancet 2003; 361: 2226-2234

### ¿Dónde ocurren la mayoría de las muertes?

Más de 10 millones de niños mueren cada año, la mayoría por causas prevenibles y casi todos provienen de países pobres. Unos pocos países cuentan con una gran proporción de todas las muertes infantiles. De hecho, la mitad de las muertes mundiales en niños menores de 5 años ocurren en solamente seis países y el 90% en 42 países. (Tabla 1). Las muertes están concentradas en algunas regiones, particularmente en SudAsia y Africa Sub-Sahariana. A su vez, dentro de cada país puede existir una gran variación en las tasas de mortalidad.

### Factores de riesgo para mortalidad infantil

Los lugares poco higiénicos e inseguros exponen a los niños a un riesgo mayor de muerte. La ingestión de agua no potable, no tener agua para la limpieza, y la falta de acceso a sanitarios contribuyen con alrededor de un millón y medio de muertes infantiles y aproximadamente a un 88% de muertes por diarrea. Los niños de que no son amamantados tienen 7 y 5 veces más riesgo de muerte por diarrea y neumonía respectivamente.

### Causas clínicas de muerte

#### Clasificación

Los países necesitan tener información epidemiológica acerca de las causas de muerte para poder implementar intervenciones en salud pública. Se utiliza un registro de eventos vitales que incluye datos acerca de las causas de muerte para establecer la estructura causal de mortalidad en países de altos y algunos de medianos recursos, pero en países donde ocurren el 90% de las muertes, este registro no existe. Solamente México registra más del 95% de las causas de muerte. En los países donde no existe buena cobertura, los segmentos más pobres de la población, que tienen la mortalidad más alta y las causas de muerte son diferentes, no están representados. Por otro lado, la clasificación de las causas de muerte es más difícil cuando grandes proporciones de niños no están atendidos médicamente y no se puede entrevistar a los familiares para averiguar dichas causas.

### Causas neonatales

De las 10.8 millones de muertes infantiles en niños menores de 5 años, 3.9 millones ocurren en el período neonatal. Estas cifras varían según las tasas globales de mortalidad. En países con alta mortalidad infantil, un 20% de las muertes ocurren en el período neonatal, mientras que en países con baja

mortalidad más de un 50% de las muertes ocurre en recién nacidos. No existe mucha información acerca de las causas directas de muertes neonatales en comunidades de bajos recursos, pero se estima que el 24% es debido a infecciones respiratorias, 29% a asfixia en el parto, 24% por complicaciones de la prematuridad y 7% por tétanos.

### **Distribución de las causas de muerte**

Los autores usaron un modelo predictivo para estimar la distribución de muerte por causa en niños menores de 5 años en los 42 países donde suceden el 90% de las muertes. Estos estimados fueron:

- 22% por diarrea
- 21% neumonía
- 9% malaria
- 1% sarampión
- 3% SIDA
- 33% causas neonatales (asfixia, bajo peso al nacer, y problemas perinatales)
- 9% otras causas (enfermedades no comunicables, accidentes)
- 1% desconocido

Estas cifras, si bien no son comparables a las de la OMS (donde se estiman las causas de todos los países miembros y este estudio reporta solamente las de 42 países), son en general consistentes. Ambos reportes identifican la neumonía, diarrea y malaria como las que causan la mayor cantidad de muertes en niños menores de 5 años.

### **Conclusiones**

Conocer la epidemiología de la salud infantil provee información útil para la planificación, el monitoreo y la evaluación de la salud pública. Obtener información epidemiológica válida a nivel de cada país será un primer paso importante para lograr el desarrollo de un programa para reducir la mortalidad infantil. Se necesitan esfuerzos en capacitación de personal para lograr un buen llenado y veracidad en los datos disponibles.

Claramente, la neumonía y la diarrea continuarán siendo las causas más importantes de muerte infantil hasta que la mortalidad disminuya a tasas mucho más bajas. De hecho, casi las 2/3 partes de las muertes en los 42 países analizados (y el 57% de las muertes mundiales) ocurren justamente en 19 países donde las causas principales son neumonía, diarrea y problemas neonatales, con una muy pequeña contribución de malaria y SIDA. Por otro lado, la malaria juega un rol muy importante en la mortalidad infantil en muchos países de Africa sub-sahariana. Si bien el SIDA ocupa más del 10% de las muertes solamente en tres países, en países más pequeños, como Botswana y Zimbawe causa más de la mitad de las muertes infantiles.

La desnutrición es la causa subyacente de una gran proporción de muertes infantiles, y se necesita más información acerca de sus determinantes. La identificación de los factores de riesgo, la detección de causas subyacentes de muerte y el reconocimiento de factores co mórbidos pueden conducir a seleccionar intervenciones efectivas y abordables que sean apropiadas para implementar en los países a nivel nacional.

**Tabla 1. Países ranqueados por total de muertes infantiles (menor de 5 años) o por tasas de mortalidad en menores de 5 años en el año 2000**

Countries ranked by total number of child deaths	Number of child deaths*	Under-5-year mortality-rate rank†	Countries ranked by under-5-year mortality rate	Under-5-year mortality rate (per 1,000 births)	Number of child deaths rank
India	2 402 000	54	Sierra Leone	31.6	36
Nigeria	834 000	17	Niger	270	12
China	784 000	88	Angola	260	11
Pakistan	565 000	43	Afghanistan	257	8
D R Congo	484 000	9	Liberia	235	51
Ethiopia	472 000	21	Mali	233	16
Bangladesh	343 000	57.5	Somalia	225	22
Afghanistan	251 000	4	Guinea-Bissau	215	70
Tanzania	223 000	23	D R Congo	205	5
Indonesia	218 000	76.5	Zambia	202	27
Angola	169 000	3	Chad	200	33
Niger	156 000	2	Mozambique	200	13
Mozambique	155 000	11.5	Burkina Faso	198	20
Uganda	145 000	36	Burundi	190	44
Myanmar	132 000	43	Malawi	188	25
Mali	128 000	6	Rwanda	187	42
Brazil	127 000	92	Nigeria	184	2
Kenya	125 000	39	Mauretania	183	59
Sudan	116 000	45.5	Central African Republic	180	54
Burkina Faso	104 000	13	Guinea	175	41
Iraq	104 000	34	Ethiopia	174	6
Somalia	100 000	7	Côte d'Ivoire	173	24
Yemen	97 000	43	Tanzania	165	9
Côte d'Ivoire	97 000	22	Benin	160	46
Malawi	96 000	15	Equatorial Guinea	156	89
Madagascar	93 000	30.5	Cameroon	154	28
Zambia	88 000	10	Djibouti	146	88
Cameroon	83 000	26	Swaziland	142	85
Philippines	82 000	88	Togo	142	55
South Africa	77 000	66.5	Senegal	139	45
Nepal	76 000	54	Madagascar	139	26
Egypt	76 000	80	Cambodia	135	39
Chad	73 000	11.5	Lesotho	133	73
Iran	71 000	82.5	Iraq	130	21
Mexico	70 000	101.5	Gambia	128	79
Sierra Leone	69 000	1	Uganda	127	14
Turkey	66 000	80	Haiti	125	52
Ghana	65 000	49	East Timor	124	90
Cambodia	63 000	32	Kenya	120	18
Viet Nam	63 000	91	Zimbabwe	117	43
Guinea	62 000	20	Eritrea	114	63
Rwanda	54 000	16	Yemen	110	23

\*Number of deaths estimated by multiplying the number of livebirths\* by the under-5-year mortality rate\* and by a life-table based adjustment factor that slightly reduces the number of deaths if the yearly number of births has increased over the previous quinquennium and slightly increases it if births have fallen.†Decimal places indicate that two countries were equally ranked.

Table 1: Countries ranked by total child (under-5-year) deaths or by under-5-year mortality rates in 2000

## SERIE II

### ¿CÓMO PODEMOS PREVENIR MUCHAS MUERTES INFANTILES ESTE AÑO? (How many child deaths can we prevent this year?)

Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS y el Grupo de Estudio Bellagio para la Supervivencia Infantil. *The Lancet* 2003; 362: 65-70

#### Resumen.

En este estudio los autores hacen una revisión de la evidencia que existe acerca de las intervenciones para reducir la mortalidad infantil para cada una de las principales causas directas y subyacentes de muerte en niños menores de 5 años de edad. El término intervención está usado aquí en sentido limitado para referirse al agente biológico o la acción dirigida a reducir la

morbimortalidad. Las estrategias utilizadas para que estas intervenciones lleguen a los niños y las madres que las necesitan están referidas como estrategias de entrega. Los autores describen la evidencia existente en reportes de investigación y revisiones sistemáticas para documentar la eficacia y efectividad de cada intervención para reducir la mortalidad de los niños menores de 5 años, para reportar la cobertura actual de estas intervenciones, y estimar cuántas muertes infantiles podrían prevenirse si las intervenciones probadas como efectivas se implementaran en todos los niños y madres que las necesiten.

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto potencial que tendría trasladar la evidencia actual sobre las intervenciones que mejoran la supervivencia infantil en acciones efectivas.

Los autores revisaron estas intervenciones factibles de implementar para lograr una alta cobertura en lugares de bajos ingresos, y las clasificaron de acuerdo a tres niveles: nivel 1 (evidencia suficiente del efecto), nivel 2 (evidencia limitada), o nivel 3 (evidencia inadecuada).

Los resultados muestran que por lo menos existe una intervención de nivel 1 para prevenir o tratar cada causa principal de muerte entre los niños menores de 5 años, además de asfixia al nacer, para la cual está disponible una intervención nivel 2. También existe evidencia limitada para otras intervenciones. Sin embargo, la cobertura global de la mayoría de las intervenciones está por debajo del 50%.

**Este estudio concluye que en los 42 países con el 90% de las muertes infantiles, el 63% de las muertes infantiles podrían prevenirse si las intervenciones de nivel 1 o 2 estuvieran disponibles en forma universal. Estos resultados muestran que las intervenciones que se necesitan para alcanzar la meta de desarrollo del milenio para reducir la mortalidad infantil en 2/3 para el año 2015 están disponibles, pero no son utilizadas por las madres y niños que las necesitan.**

*Mostramos a continuación las figuras y tablas del estudio y una breve explicación de las mismas.*

Intervention	Cause of under-5 death								
	Diarrhoea	Pneumonia	Measles	Malaria	HIV/AIDS	Birth asphyxia	Preterm delivery	Neonatal tetanus	Neonatal sepsis
<b>Preventive interventions</b>									
*Breastfeeding <sup>8,38-40</sup>	1	1						1	
Insecticide-treated materials <sup>26-28,32,33</sup>				1			1		
Complementary feeding <sup>9</sup>	1	1	1	1					
Water, sanitation, hygiene <sup>10</sup>	1								
Hib vaccine <sup>22</sup>		1							
Zinc <sup>11,12</sup>	1	1		2					
Vitamin A <sup>13-15</sup>	1		2	2					
Antenatal steroids <sup>36</sup>							1		
Newborn temperature management <sup>12,41,47,48</sup>							2		
Tetanus toxoid <sup>42-44</sup>								1	
Nevirapine and replacement feeding <sup>30,31</sup>					1				
Antibiotics for premature rupture of membranes <sup>46</sup>							2		2
Clean delivery <sup>12,37</sup>								1	1
Measles vaccine <sup>25</sup>			1						
Antimalarial intermittent preventive treatment in pregnancy <sup>34,35</sup>							1		
<b>Treatment Interventions</b>									
Oral rehydration therapy <sup>16,17</sup>	1								
Antibiotics for pneumonia <sup>23,24</sup>		1							
Antimalarials <sup>29</sup>				1					
Antibiotics for sepsis <sup>41</sup>									1
Newborn resuscitation <sup>41,45</sup>						2			
Antibiotics for dysentery <sup>18,19</sup>	1								
Zinc <sup>20,21</sup>	1								
Vitamin A <sup>13,14</sup>			1						

1 Level 1 (sufficient) evidence      Hib=Haemophilus influenzae type b  
2 Level 2 (limited) evidence      \* Exclusive breastfeeding in the first 6 months of life and continued breastfeeding from 6 to 11 months

Figure 1: Child survival interventions with sufficient or limited evidence of effect on reducing mortality from the major causes of under-5 deaths

Los autores se enfocaron en intervenciones que son fáciles de implementar para lograr una alta cobertura en lugares de bajos recursos, asumiendo que se pueden agregar intervenciones adicionales y de esta manera salvar más vidas en países con recursos de mayor nivel y con un sistema de salud mejor capacitado.

Las intervenciones fueron asignadas a uno de tres niveles según la fuerza de la evidencia para demostrar un efecto en la mortalidad infantil. **Nivel 1:** suficiente evidencia. El grupo consideró que se ha establecido una relación causal entre la intervención y la reducción en la mortalidad por causa específica entre los niños menores de 5 años en países en desarrollo. **Nivel 2:** limitada evidencia. El grupo consideró que era posible que la intervención tuviera efecto, pero los datos disponibles no fueron suficientes para establecer una relación causal. **Nivel 3:** evidencia inadecuada. Los datos disponibles no pudieron demostrar un efecto en la mortalidad.

La figura muestra que existe limitada evidencia de tres intervenciones destinadas a disminuir las causas de muerte en el periodo neonatal: manejo de la temperatura del recién nacido, antibióticos en la ruptura prematura de membranas y resucitación neonatal, lo que muestra que las muertes

neonatales han sido identificadas recientemente como prioritarias y que es urgente investigar más en esta área. Existe limitada evidencia que cinco de las intervenciones estudiadas pueden ser efectivas contra más de una de las principales causas de muerte. Esfuerzos para investigar más en estos temas pueden ampliar la lista de intervenciones con probada evidencia de efecto, incluyendo en esta lista a aquellas intervenciones con efecto limitado. Las intervenciones de Nivel 3 incluyen aquéllas que prometen un efecto en la mortalidad infantil pero que no están totalmente evaluadas. Algunas son: vacuna a rotavirus para prevención de la diarrea, vacuna antineumocócica para prevenir la neumonía, zinc en el tratamiento de la neumonía, tratamiento preventivo contra la malaria en forma intermitente, prevención de bajo costo para el HIV en niños.

	Mean estimated coverage of target population (range among countries*)
<b>Preventive interventions</b>	
Breastfeeding (6–11 months)	90% (42–100)
Measles vaccine	68% (39–99)
Vitamin A	55% (11–99)
Clean delivery (skilled attendant at birth)	54% (6–89)
Tetanus toxoid	49% (13–90)
Water, sanitation, hygiene	47% (8–98)
Exclusive breastfeeding (<6 months)	39% (1–84)
Newborn temperature management	20%
Antibiotics for premature rupture of membranes	10%
Antenatal steroids	5%
Nevirapine and replacement feeding	5%
Insecticide-treated materials	2% (0–16)
Hib vaccine	1%
Antimalarial intermittent preventive treatment in pregnancy	1%
Zinc	0%
Complementary feeding	†
<b>Treatment interventions</b>	
Vitamin A	55% (11–99)
Antibiotics for pneumonia	40%
Antibiotics for dysentery	30%
Antimalarials	29% (3–66)
Oral rehydration therapy	20% (4–50)
Antibiotics for sepsis	10%
Newborn resuscitation	3%
Zinc	0%

Data source: State of the World's Children 2003. \*Where available. For interventions with no country-level coverage data a single estimate was used for all countries. †The mean weight for age z score was used (see text).

Table 1: Coverage estimates for child survival interventions for the 42 countries with 90% of worldwide child deaths in 2000

Esta tabla muestra los estimados de cobertura global de las intervenciones preventivas y terapéuticas con suficiente o limitada evidencia de su efecto en la mortalidad infantil. Estos estimados fueron obtenidos de la base de datos de UNICEF y otras fuentes. Las tasas de cobertura fueron altas en algunas intervenciones (lactancia, vacuna antisarampionosa), pero la mayoría de las intervenciones para la mayor parte de los países en baja o muy baja. La cobertura de la vacuna anti *Haemophilus Influenzae* tipo b fue universalmente baja y con algunas excepciones, las tasas de cobertura con redes tratadas con insecticida en las áreas con malaria fueron menores al 5%.

Estos resultados muestran que si bien se tienen los conocimientos y los instrumentos para reducir la mortalidad infantil, los niños siguen muriéndose

debido a que las intervenciones no llegan a ellos. Los niños pobres tienen mucha menor probabilidad de recibir estas intervenciones que los niños que viven en familias, comunidades y países con más recursos.

	Estimated under-5 deaths prevented	
	Number of deaths ( $\times 10^7$ )	Proportion of all deaths
<b>Preventive interventions</b>		
Breastfeeding	1301	13%
Insecticide-treated materials	691	7%
Complementary feeding	587	6%
Zinc	459 (351)*	5% (4%)*
Clean delivery	411	4%
Hib vaccine	403	4%
Water, sanitation, hygiene	326	3%
Antenatal steroids	264	3%
Newborn temperature management	227 (0)*	2% (0%)*
Vitamin A	225 (176)*	2% (2%)*
Tetanus toxoid	161	2%
Nevirapine and replacement feeding	150	2%
Antibiotics for premature rupture of membranes	133 (0)*	1% (0%)*
Measles vaccine	103	1%
Antimalarial intermittent preventive treatment in pregnancy	22	<1%
<b>Treatment interventions</b>		
Oral rehydration therapy	1477	15%
Antibiotics for sepsis	583	6%
Antibiotics for pneumonia	577	6%
Antimalarials	467	5%
Zinc	394	4%
Newborn resuscitation	359 (0)*	4% (0%)*
Antibiotics for dysentery	310	3%
Vitamin A	8	<1%

\*Numbers represent effect if both levels 1 (sufficient) and 2 (limited) evidence are included, value number in brackets shows effect if only level-1 evidence is accepted. Interventions for which only one value is cited are all classified as level 1.

**Table 2: Under-5 deaths that could be prevented in the 42 countries with 90% of worldwide child deaths in 2000 through achievement of universal coverage with individual interventions**

El punto de partida para este ejercicio son los 9.7 millones de niños que murieron en los 42 países donde se encuentra el 90% de las 10.8 millones de muertes infantiles durante el año 2000. Para cada uno de estos países se calculó cuantas muertes por causa específica podrían prevenirse si los niveles de cobertura actual de las intervenciones aumentaran a los niveles de cobertura universal. Cobertura universal fue definida como el 99% de todas las intervenciones excepto lactancia exclusiva en los niños menores de 6 meses, para los cuales el punto fue establecido como 90%.

Para cada país, se usó el aumento porcentual necesario para alcanzar una cobertura universal dentro de la población blanco y los estimados de eficacia de la intervención para estimar las potenciales muertes que podrían ser prevenidas. Por ejemplo, para los materiales tratados con insecticida se obtuvieron datos sobre los niveles actuales de cobertura nacionales y se asumió que estos aumentarían a un 99%. Luego los autores aplicaron la eficacia de esta intervención para reducir las muertes por malaria, y calcularon cuántas de estas muertes podrían ser prevenidas en cada país. Para las intervenciones que se aplican solamente en un subgrupo de la población, los estimadores del efecto se restringieron a esos subgrupos. Por ejemplo, se asumió que la vitamina A tiene un efecto solamente en los niños entre los 6 y 59 meses de vida y que tuvieran déficit de esta vitamina. Todos los detalles utilizados en este ejercicio están disponibles en [www.childinfo.org/bellagio.htm](http://www.childinfo.org/bellagio.htm)

La tabla 2 presente las cifras y proporciones de muertes infantiles que podrían ser prevenidas aplicando cada intervención solamente en dos situaciones: 1) aplicando solamente las intervenciones para las cuales existe evidencia suficiente de su efectividad (nivel 1); y 2) aplicando también intervenciones para las que existe limitada evidencia (niveles 1 y 2). Se estimó que cada una de estas dos intervenciones, la rehidratación oral y la lactancia, previenen el 10% de las muertes. Seis intervenciones podrían prevenir cada una por lo menos el 5% de las muertes. Estas son, redes con insecticida, alimentación complementaria, antibióticos para la

sepsis neonatal, antibióticos para la neumonía, tratamiento contra la malaria y suplementación preventiva con zinc.

Disease or condition	Number ( $\times 10^3$ ) of under-5 deaths in 2000* (% of total)	Estimated under-5 deaths prevented	
		Number ( $\times 10^3$ )	Proportion of total for specified disease
Diarrhoea	2135 (22%)	1886	88%
Pneumonia	2055 (21%)	1328	65%
Malaria	915 (9%)	829 (81.2)†	91% (89%)†
HIV/AIDS	312 (3%)	150	48%
Measles	103 (1%)	103	100%
Neonatal disorders‡	3187 (33%)	1743 (1214)†	55% (38%)†
Birth asphyxia	924 (10%)	359 (0)†	39% (0%)†
Sepsis	797 (8%)	750 (745)†	94% (94%)†
Preterm delivery	765 (8%)	453 (288)†	59% (38%)†
Tetanus	223 (2%)	181	81%
Other	478 (5%)	0	0%
Other	919 (10%)	0	0%
<b>Total</b>	<b>9662 (100%)</b>	<b>6040 (5531)†</b>	<b>63% (57%)†</b>

\*Proportional distribution of deaths as produced by the cause-of-death prediction model. †Values represent effect if both levels 1 (sufficient) and 2 (limited) are included, and the number in brackets if only level-1 evidence is accepted. Interventions for which only one value is cited are all classified as level 1. ‡Proportional distribution of deaths in the neonatal period are based on WHO global estimates for 2000 in the State of the World's Newborns report, available at <http://www.savethechildren.org/mothers/newborns/thread1.shtml>.

Table 3: Under-5 deaths from specific causes that could be prevented in the 42 countries with 90% of worldwide child deaths in 2000 through child survival interventions addressing that cause

La tabla 3 muestra las estimaciones de la cantidad de muertes infantiles por causa que podrían ser prevenidas si se implementara el grupo completo de intervenciones para cada causa a niveles de cobertura universal. La proporción total de muertes prevenidas, para cada causa, es independiente de la secuencia de las intervenciones. Esta tabla muestra los estimados de las muertes prevenibles anuales por causa en los 9.7 millones de muertes infantiles en los 42 países considerados. Alrededor de 5.5 millones de muertes (57%) podrían ser prevenidas si se lograra la cobertura universal de las intervenciones que pertenecen al nivel 1 (evidencia suficiente acerca de su efectividad, y 63% si se aplicaran en forma universal las intervenciones de nivel 1 y 2.

### Cobertura universal con grupos específicos de intervenciones

Si bien los autores investigaron los potenciales efectos de intervenciones individuales, dirigidas a reducir la mortalidad por causa específica y en los niveles del efecto que alcanzarían en países con perfiles epidemiológicos característicos, en el mundo real la intervenciones son aplicadas habitualmente todas juntas según la edad del niño, los diferentes tipos de servicios que se necesiten y en base a qué tipo de sistemas de entrega tengan los países. Por ejemplo, en los niños que viven en estos 42 países con un 90% de la mortalidad infantil, un grupo de intervenciones nutricionales efectivas como lactancia, alimentación complementaria, vitamina A y suplementación con zinc, podría salvar alrededor de 2.4 millones de niños cada año (25% de las muertes totales). Un manejo efectivo e integrado de las infecciones infantiles (diarrea y disentería, neumonía, malaria y sepsis neonatal) salvaría 3.2 millones de niños cada año (33% del total de muertes). La implementación de las intervenciones contra las muertes neonatales prevendría el 55% de estas muertes, y 18% de las muertes totales.

### Conclusiones

Los autores muestran que alrededor de las 2/3 partes de las muertes infantiles podrían ser prevenidas utilizando intervenciones que están disponibles y son fáciles de implementar en países de bajos recursos a altos niveles de la población. Los estudios publicados sobre mortalidad infantil en países de bajos y medianos recursos en estas dos últimas décadas confirma la evidencia acerca de la eficacia y efectividad de intervenciones preventivas y terapéuticas, como por ejemplo la vacuna antisarampionosa y la rehidratación oral. La

ciencia se ha movido rápidamente tanto para documentar la reducción de la mortalidad que se asocia con el uso de intervenciones existentes como la administración de micronutrientes y otras intervenciones nutricionales, e identificar nuevas intervenciones altamente efectivas como las redes con insecticida para la malaria y la vacuna anti-haemophylus tipo B. Más que nunca se dispone de intervenciones y de experiencia creciente para integrarlas a las condiciones locales de cada país.

Cuando observamos el auge de nuevas intervenciones validadas recientemente, encontramos signos que indican que el tema de supervivencia infantil ha perdido el foco. Por ejemplo los esfuerzos dirigidos a prevenir una pequeña proporción de muertes infantiles debidas a SIDA con intervenciones nuevas, costosas y complejas, en lugar de enfocar esos esfuerzos en salvar millones de vidas cada año con intervenciones baratas como las redes con insecticida, rehidratación oral, o la promoción de la lactancia. Esto debe cambiar.

**Este estudio muestra que se puede alcanzar la meta de reducir la mortalidad infantil en 2/3 partes implementando intervenciones disponibles actualmente. No hay necesidad de esperar nuevas vacunas, nuevas drogas, o nueva tecnología, aunque éstas deben permanecer en la agenda de investigación para mejorar nuestra efectividad y eficiencia en un futuro. Pero esto no debe servir como una excusa. El principal desafío hoy es transferir todo lo que se sabe en acción; entregar las intervenciones que se tienen a los niños, madres y familias que las necesitan, y de esta manera alcanzar la meta del milenio en reducir la mortalidad infantil en menores de 5 años.**

### SERIE III

## **REDUCIR LA MORTALIDAD INFANTIL: ¿PUEDE LA SALUD PUBLICA AYUDAR EN LA IMPLEMENTACION DE LAS INTERVENCIONES? (Reducing child mortality: can public health deliver?)**

Bryce J, el Arifee S, Pariyo G, Lanata CF, Gwatkin D, Habicht J-P y el Grupo de Estudio de IMCI para la Evaluación de los países (Multi-Country evaluation of IMCI Study Group). *The Lancet* 2003; 362: 159-164.

### **Resumen.**

Éste es el tercer estudio de la serie sobre supervivencia infantil. El estudio anterior concluye que en los 42 países con el 90% de las muertes infantiles, el 63% de las muertes infantiles podrían prevenirse si se implementaran completamente una pocas intervenciones cuya evidencia de efectividad está demostrada. Los niveles de cobertura de estas intervenciones son aún inaceptablemente bajas en la mayoría de los países de bajos y medianos recursos. Peor aún, la cobertura para algunas intervenciones, como las vacunas y el parto atendido por personal de salud entrenado, no se realizan en

muchos de los países más pobres. Este estudio resalta la importancia de separar el conocimiento que se tiene acerca de la efectividad de las intervenciones biológicas y las de comportamiento, de la necesidad de diseñar estrategias a nivel del sistema de salud para que estas intervenciones se implementen\*.

Se revisaron recientes iniciativas en salud infantil y se discutieron aspectos esenciales de los sistemas de entrega, que incluye: necesidad de datos a nivel subnacional para sostener la planificación en salud; monitoreo regular de la provisión y el uso de los servicios de salud y sobre la cobertura de las intervenciones; y la necesidad de alcanzar una cobertura alta y equitativa de las intervenciones seleccionadas. Las iniciativas basadas en la comunidad pueden extender la entrega de las intervenciones en lugares donde los servicios de salud no acceden, sin embargo el objetivo a largo plazo debe ser reforzar los sistemas de salud nacionales. La meta de supervivencia infantil del milenio puede lograrse, pero solamente si se mejoran y aumentan las estrategias para la entrega de las intervenciones.

**\* Separar las intervenciones de las estrategias de entrega de las mismas.**

Salvar la vida de un niño requiere tanto un agente biológico eficaz (la intervención) como una manera para conseguir que el agente llegue a las madres y niños que lo necesiten (la estrategia de entrega). La intervención – por ejemplo las drogas contra la malaria - puede entregarse utilizando estrategias de salud accesibles en lugares donde estas drogas puedan conseguirse y las tasas de utilización sean altas, o, en caso que la infraestructura de salud no sea la adecuada, a través de trabajadores comunitarios.

Aunque existe suficiente investigación acerca de la efectividad de las intervenciones, poco se sabe acerca de las características de las estrategias de entrega capaces de lograr y mantener una alta cobertura de intervenciones específicas en diversos contextos epidemiológicos, culturales y con diferentes sistemas de salud. Se necesita de forma urgente un programa sistemático de investigación para responder preguntas acerca de cuál es la mejor manera para entregar intervenciones sobre supervivencia infantil. El primer paso es tener un claro marco conceptual que describa los factores que afectan la prestación de las intervenciones y el logro de una cobertura alta y equitativa.

*Tablas y Figuras*

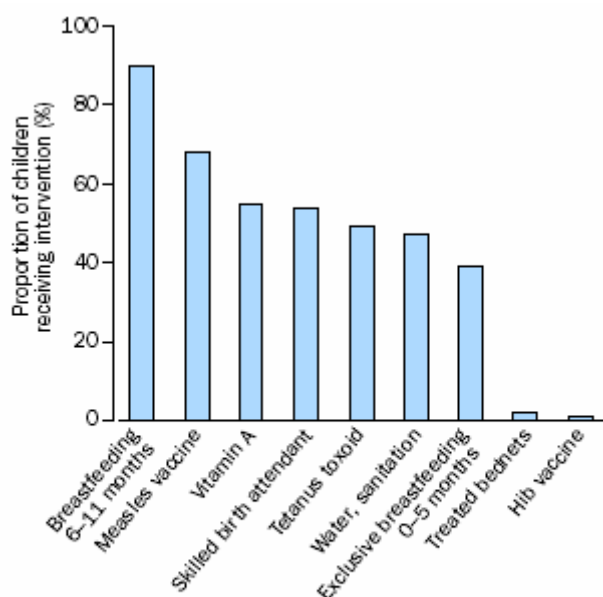


Figure 2: Estimated proportion of children younger than 5 years who received survival interventions in 42 countries accounting for 90% of under-5 deaths, 2000<sup>2</sup>

La figura 2 muestra la cobertura de las intervenciones efectivas y aplicables en los 42 países con el 90% de las muertes infantiles en el año 2000. La figura muestra que la lactancia en niños entre fue la única intervención que alcanzó casi a todos los niños. La vacuna antisarampionosa fue recibida por 2/3 de los niños menores de 5 años, y todas las otras intervenciones tuvieron una cobertura menor al 60%. Los resultados de la encuesta muestran que entre 1999 y 2001 en los 22 países de África Sub-Sahariana con malaria endémica, una media menor al 2% de los niños habían dormido la noche previa debajo de una red tratada con insecticida. El manejo integrado de las enfermedades de la infancia, una estrategia de entrega adoptada por más de 100 países de bajos y medianos recursos al final del año 2002, había entrado en la fase de escalar a los más altos niveles de cobertura en solamente 48 de aquellos 100 países. La cobertura más baja se encuentra en los países pobres y entre la población pobre. Aun entre los niños pobres de la población rural en Tanzania, el 22% de los más pobres recibían cuatro o más de las intervenciones de supervivencia infantil, comparado con el 42% de los menos pobres.

La evidencia de que se puede mejorar la cobertura está descrita en el hecho que se han alcanzado niveles más altos en el pasado. Las tasas de vacunación contra la difteria-tétanos y tos convulsa han disminuido en los países de África sub-sahariana y sud Asia desde 1995. La cobertura de la vacuna antisarampionosa en África sub-sahariana bajó de un 62% en 1990 a 50% en 1999. Otros indicadores claves de cobertura, como la proporción de mujeres que fueron atendidas por personal entrenado durante el parto, no ha aumentado. Entender las causas de la ineficiencia para aumentar la cobertura, especialmente en la gente más pobre, es un primer paso hacia la recuperación de lo perdido y avanzar hacia una cobertura universal. Una pobre cobertura es el resultado de la debilidad tanto en la provisión como en la demanda de los servicios, y es consecuencia del mal funcionamiento de los servicios de salud.

### **Debemos hacer las cosas mejor - Las intervenciones efectivas para mejorar la supervivencia infantil no están llegando a los niños que más las necesitan.**

#### **Evaluación de programas de entrega de las intervenciones**

Aún las nuevas estrategias de entrega para mejorar la cobertura de las intervenciones pueden encarar mayores obstáculos a medida que va aumentando la escala. La atención integrada de las enfermedades prevalentes de la infancia (AIEPI), lanzado en la mitad de los 90, está ahora siendo introducido en más de 100 países.

El adiestramiento de los trabajadores de salud en los países con implementación del programa AIEPI ha mostrado tener efectos positivos si el entrenamiento incluía práctica clínica, suficientes facilitadores, y uso de materiales pertinentes a la cultura y al lenguaje local.

La tabla 2 muestra los resultados seleccionados de la evaluación sistemática de muchos países de AIEPI. El adiestramiento de trabajadores de salud mejoró el desempeño pero hubo excepciones. Por ejemplo, no había ninguna diferencia entre AIEPI y las instituciones no AIEPI en la proporción de los niños que salieron de la institución con todas las vacunas necesarias. En Brasil, aunque los trabajadores adiestrados por AIEPI tenían mayor probabilidad de evaluar el estado de vacunación, la vacunación sólo tuvo lugar en días específicos de la semana, de manera que la mayoría de los niños necesitados no podían vacunarse durante su visita.

La evaluación también indicó que, en la mayoría de los países, se habían adiestrado menos de 10% de todos los trabajadores de salud que prestaban atención de niños, y la tasa de adiestramiento no fue suficiente para lograr una cobertura alta en un futuro próximo. Las barreras principales para avanzar incluían el costo de los cursos de adiestramiento, la necesidad de llevar a los trabajadores de salud lejos de sus establecimientos durante hasta 11 días y la disponibilidad limitada de instructores.

Las suposiciones de que la introducción de AIEPI conduciría a mejoras en el sistema de salud no han sido apoyadas por la evidencia. Las limitaciones de sistema de salud se extienden mucho más allá del punto de vista de la salud infantil y no pudo ser abordado por el equipo de salud que trabajaba en AIEPI.

Por ejemplo, la falta de supervisión regular por los supervisores adiestrados por AIEPI, y las tasas sumamente altas de recambio de personal—hasta 40% en un período de 2 años en algunos países—dificultaban la prestación de asistencia de alta calidad en forma sistemática durante todo el tiempo.

En algunos de los países más pobres, los niños menores de 5 años tuvieron, por término medio, menos de un contacto por año con los servicios de salud, lo cual limitaba seriamente el efecto potencial de las estrategias.

Al menos parte de la explicación quizás sea que el esfuerzo dedicado a la ejecución no ha sido suficiente, especialmente con relación a fortalecer los sistemas de salud y los comportamientos clave de cambio a nivel de la familia y de la comunidad. La evaluación indicó que los esfuerzos para desarrollar y ejecutar las actividades para mejorar las prácticas familiares claves relacionadas a reducir la mortalidad infantil fueron limitados y aquéllos que se realizaron tomaron mucho más tiempo y lograron cobertura mucho menor que lo previsto. También a menudo, los programas entregaron muchos mensajes diferentes simultáneamente con baja intensidad, en lugar de concentrarse en alcanzar una cobertura alta con pocos mensajes claves pero más pertinentes para cada tema.

Estos resultados no son específicos para AIEPI. Esta estrategia tiene una base técnica fuerte que debe lograr efectos en la mortalidad y los obstáculos enfrentados para llevarlos a gran escala son sin duda comunes a otras intervenciones sobre sobrevivencia infantil, incluidas las inmunizaciones, los materiales tratados con insecticida para la prevención de la malaria y las acciones para mejorar la nutrición del niño.

AIEPI también es un programa poco común ya que comenzó su evaluación en el momento en que comenzó a ejecutarse. Por lo tanto existe evidencia disponible acerca de las barreras a la implementación que presentó AIEPI, mientras que existen pocos programas innovadores previos que se evaluaron tan rigurosamente desde el principio. La ejecución lenta restringe la eficacia potencial de AIEPI y se deben abordar otras estrategias de entrega para mejorar la salud infantil.

Country	Correct delivery of therapeutic interventions		Correct education: mothers knowing how to administer oral drugs	Comprehensive care of child: mean index of correct treatment and counselling among children who had more than one illness‡	Correct delivery of preventive interventions	
	Needing antibiotics and received correct dose	Needing antimalarials and received correct dose			Leave facility with all needed vaccines	Weighed and weight checked against growth chart
<b>Brazil (2002)*</b>						
With IMCI	67% (22 of 33)	No malaria in states included in Brazil	68% (48 of 71)	0.689 (n=131)	39% (37 of 96)	77% (228 of 295)
Without IMCI	51% (18 of 35)		79% (85 of 107)	0.451 (n=169)	38% (40 of 105)	36% (130 of 358)
p	0.293	study	0.163	<0.001	0.968	<0.001
<b>Tanzania (2000)‡</b>						
With IMCI	77% (53 of 69)	88% (149 of 169)	72% (163 of 225)	0.822 (n=153)	12% (8 of 69)	77% (178 of 230)
Without IMCI	43% (25 of 58)	25% (34 of 135)	56% (100 of 179)	0.157 (n=117)	0% (0 of 27)	5% (10 of 188)
p	0.004	<0.001	0.020	<0.001	0.101	<0.001
<b>Uganda (2000)†</b>						
With IMCI	41% (28 of 68)	48% (68 of 142)	27% (43 of 160)	0.358 (n=103)	0% (0 of 83)	28% (59 of 207)
Without IMCI	25% (21 of 83)	24% (53 of 224)	19% (43 of 233)	0.187 (n=156)	3% (5 of 147)	4% (12 of 290)
p	0.105	0.0003	0.078	<0.001	0.438	0.0001

\*J Amaral, personal communication. †G Pariyo, personal communication. ‡The construction and use of this index is described at <http://www.who.int/imci-moc>.<sup>21,22</sup>

Comparison of proportions of children who received appropriate interventions and counselling at first-level health facilities with and without health workers who had received high-quality training in IMCI

## Reporte de casos sobre estrategias de entrega exitosas

Los programas de salud pública que se planifican, se ponen en práctica y se evalúan bien, abarcando pocas enfermedades, pueden lograr un cambio. Por ejemplo, los datos de Brasil, Egipto, Filipinas y México muestran que la ejecución de programas para el control de la diarrea y la terapia de rehidratación oral lograron reducciones de la mortalidad. Otro ejemplo es el éxito de los programas de vacunación en América Latina, donde la poliomielitis se erradicó y el sarampión se ha convertido en sumamente raro—por ejemplo, no ha habido ningún caso autóctono de sarampión en Brasil desde los inicios del año 2000.

Los resultados alentadores provienen de proyectos en pequeña escala y programas evaluados. Por ejemplo, el proyecto de la red tratada con insecticida llamado Kilombero y Ulanga (KINET) en dos distritos de Tanzania aplicó con éxito un mercadeo social para promover la cobertura y el uso de los mosquiteros tratados con insecticidas, involucrando al sector de salud pública. El resultado fue un aumento de la proporción de los lactantes que durmieron bajo esta red de un 10% a un 50% en 3 años, lo que llevó a una reducción de la mortalidad en los niños que usaron las redes en 27%. La cobertura aumentó tanto entre las personas pobres como los que estaban en mejor situación económica.

Otra experiencia, que es relevante en vista de los resultados de la evaluación de AIEPI, es el éxito de un proyecto en pequeña escala en Guatemala, basada en los principios similares a AIEPI, que mejoró la supervivencia infantil durante 2 años. Este estudio, emprendido hace más de 20 años, muestra algunas características de un programa de salud infantil exitoso. Los trabajadores de salud con educación secundaria fueron adiestrados en el tratamiento de las enfermedades comunes de la infancia con protocolos localmente adaptados. Todo el adiestramiento se hizo en el trabajo, emparejando los menos experimentados con los trabajadores más experimentados hasta lograr un desempeño satisfactorio. La supervisión se adaptó a las necesidades del trabajador; los supervisores reexaminaron independientemente una muestra de pacientes para evaluar a los trabajadores de salud. Además, se evaluaron los pasos de diagnóstico y tratamiento en todos los pacientes. Fueron conducidos en forma correcta proporciones altas de pacientes (95% o mayor) una vez que se estableció el sistema. Las actividades regulares de monitoreo incluían resultados de visitas de supervisión, cobertura de vacunación, auditoría de todas las defunciones de menores de 5 años y evaluaciones de las necesidades y expectativas de los pacientes.

La mortalidad infantil descendió de 139 por 1.000 nacimientos a 55 por 1.000, y de 28 por 1.000 niños a 6 por 1.000 en los niños entre 1–4 años en un período de 3 años. Estos resultados notables se obtuvieron en un lugar donde la mortalidad en menores de 5 años era alta y con un sistema de salud que estaba luchando para establecer servicios básicos, similar a muchos de los lugares donde la mortalidad infantil es actualmente más alta. Además del uso de guías clínicas de manejo para cada caso, el éxito del proyecto se atribuyó a la adaptación apropiada a las circunstancias epidemiológicas y comunitarias locales, al adiestramiento continuo y al estímulo de los trabajadores en la atención primaria de la salud y a los aumentos en el uso de los servicios de salud que todo esto generó. Esta experiencia muestra que enfoques similares a AIEPI pueden prestar asistencia de alta calidad con bajos costos.

### **Logro y mantenimiento de una cobertura alta y equitativa**

Los programas de supervivencia infantil deben usar estrategias de entregas efectivas, eficientes y equitativas para alcanzar a los niños más necesitados. Se necesitan nuevos esfuerzos basados en programas y sistemas existentes. Los autores destacan cinco direcciones fundamentales para mejorar la entrega de las intervenciones.

1. Primero, la planificación de programas de salud infantil requiere datos sólidos a nivel nacional (estado o provincia, distrito, etc) para evaluar los perfiles epidemiológicos locales, la capacidad del sistema de salud y las

preferencias de la comunidad. En muchos países, los gerentes de salud necesitarán adiestramiento en la recolección y análisis de datos. Si no hubiera datos locales, la planificación debe basarse en la información de entornos similares. El monitoreo regular de la provisión y calidad de los servicios de salud y de los resultados de salud (indicadores de cobertura e impacto) ayudará a mejorar y evaluar los programas. El monitoreo de las inequidades a todos los niveles es esencial para asegurar que la mayoría de la población necesitada es alcanzada. A menudo no se tiene en cuenta la necesidad de que los datos estén adecuadamente presentados en un formato útil para los planificadores de salud.

2. La selección de las intervenciones eficaces a ser ejecutadas a nivel comunitario y establecimientos de salud debe basarse en el perfil epidemiológico local y otros criterios clave definidos localmente, incluido la factibilidad del logro de una cobertura alta, sostenida y equitativa. La prestación e integración técnica de las intervenciones pueden lograr una mayor eficiencia, aumentando el costo beneficio y la eficacia potencial mediante sinergias entre las intervenciones. Lograr una mejor integración de los servicios de supervivencia infantil y los de salud reproductiva probablemente ayudará a aumentar la eficacia.

3. Las estrategias alternativas de entrega necesitan evaluarse. Un tema que no ha recibido suficiente atención es saber si el logro de una cobertura alta con unas pocas intervenciones seleccionadas es más eficiente que lograr una cobertura inadecuada de varias intervenciones. En el último caso, los mismos niños a menudo reciben varias intervenciones mientras que otros no logran recibir ninguna. Está en marcha un estudio analítico para comprender cómo combinar mejor las intervenciones para lograr un máximo efecto y cómo capacitarse para tomar estas decisiones a nivel del país.

4. El suministro debe adaptarse para satisfacer la demanda y responder a las necesidades. Utilizar el contacto con madres y niños para entregar las intervenciones apropiadas (un principio básico de las normas de AIEPI) también requiere nuevos niveles de coordinación entre los programas. El monitoreo de la cobertura de las intervenciones claves ayudará a evaluar el grado en que éstas llegan a la población destinataria, y también ayudará a evaluar el progreso en los factores determinantes de la mortalidad infantil.

5. El fortalecimiento de los sistemas de salud nacionales necesita ser el objetivo mediano y largo plazo. Sin recursos humanos adecuados, sin suministro de drogas y vacunas, sin sistemas de información y de referencia, los programas de salud infantiles no pueden mantenerse. Las tecnologías simples, como preparados inyectables pre empaquetados con una dosis única de medicamento pueden facilitar la entrega a nivel comunitario de intervenciones cuya administración estaba restringida a los establecimientos de salud, como la vacunación antitetánica en las mujeres embarazadas o las vacunas para los niños pequeños. Sin embargo, las estrategias comunitarias deben estar vinculadas a los sistemas de salud e integradas con los esfuerzos para fortalecer su capacidad. El sector privado debe estar involucrado siempre

que sea posible, especialmente para monitorear y asegurar la calidad y la equidad.

### **Conclusiones**

Actualmente, demasiados pocos niños están recibiendo las intervenciones demostradas como eficaces para salvar sus vidas. La reducción de la mortalidad infantil y el logro de la meta de desarrollo del milenio para supervivencia infantil dependen de que las intervenciones efectivas puedan llegar a la mayor cantidad de niños y madres. En este documento se alega que es esencial hacer una diferencia entre las intervenciones y las estrategias de entrega de estas intervenciones. El conocimiento para diseñar, poner en práctica y mantener estrategias eficaces de entrega depende en la mayoría de los casos del contexto específico de cada lugar. La utilización de normas se muestra en estudios de menor escala y en estudios de experiencia de campo, pero la evidencia no es concluyente. Una prioridad importante para ser investigada es cómo adaptar en forma eficaz las experiencias exitosas de muchos proyectos locales. Esta área de la investigación lamentablemente ha recibido mucho menos atención que el desarrollo o la ejecución en pequeña escala de nuevas intervenciones. También debemos cuestionarnos acerca de cómo deben entregarse las intervenciones - dónde, cuándo y por quién - como base para el desarrollo de nuevas estrategias que tengan sentido dentro de los contextos epidemiológicos, culturales y del sistema de salud locales. Debemos tener guías técnicas claras, uniformes y basadas en las evidencias, pero debemos unirlos con una capacidad para desarrollar, ejecutar, vigilar y evaluar las mejores combinaciones de intervenciones provistas a través de estrategias de entrega localmente diseñadas. **La salud pública puede entregar las intervenciones necesarias para reducir la mortalidad infantil.**

#### **SERIE IV**

**APLICANDO UNA MIRADA EQUITATIVA EN LA SALUD Y MORTALIDAD INFANTIL: MÁS DE LOS MISMO NO ES SUFICIENTE. (Applying an equity lens to child health and mortality: more of the same is not enough).**

Victora CG, Wagstaff A, Schellenberg JA, Gwatkin D, Claeson M, Habicht JP. *The Lancet* 2003; 362: 233-241.

#### **Resumen.**

Las brechas que existen en la mortalidad infantil entre los países ricos y pobres son inaceptablemente anchas y en algunas regiones cada vez son más grandes, como lo son las brechas entre los niños ricos y pobres dentro de la mayoría de los países. Los niños pobres tienen más probabilidades de estar expuestos a riesgos en salud comparado con sus pares que están mejor económicamente, y tienen menor resistencia a las enfermedades porque están desnutridos y expuestos a otros peligros propios de las comunidades pobres. Estas inequidades significan un acceso reducido a intervenciones curativas y

preventivas. Los subsidios públicos de salud frecuentemente benefician a las personas ricas más que a las pobres. La experiencia y la evidencia sobre como llegar a las poblaciones pobres están creciendo. Algunos enfoques exitosos son aquéllos que mejoran el acceso geográfico a las intervenciones efectivas en comunidades pobres, atención y suministros en salud y subsidiados, y mercadeo social. Dirigir las intervenciones en salud hacia las personas pobres y asegurar una cobertura universal de las mismas son metas promisorias para mejorar la equidad, sin embargo ambas tienen limitaciones por lo que necesitan mejores planificaciones para mejorar la supervivencia infantil y lograr una entrega efectiva a nivel nacional y regional. Si bien es necesario de manera urgente monitorear en forma regular las inequidades y el uso de todo tipo de información para la educación, la abogacía y una mayor cooperación de los que deciden las políticas en salud, esto no es suficiente. La equidad debe ser una prioridad en el diseño de las intervenciones para la supervivencia infantil y las estrategias de entrega de las mismas, y se deben desarrollar mecanismos que aseguren la implementación a nivel nacional e internacional.

*Algunos puntos que consideramos necesario resaltar:*

Las perspectivas de supervivencia de los niños pobres no son tan buenas como los de sus pares que se encuentran en mejor situación. Lo que es peor, estas brechas muestran signos de ensancharse, tanto entre como dentro de los países (paneles 1 y 2). Estas brechas existen a pesar de la disponibilidad de una variedad notable de intervenciones eficaces, y a pesar de iniciativas como GOBI (monitoreo de crecimiento, rehidratación oral, lactancia materna e inmunizaciones) y Salud para Todos en el 2000, que combinan actividades focalizadas en intervenciones dirigidas a tratar las enfermedades que afectan en forma desproporcionada a los niños pobres con estrategias para lograr que accedan en forma gratuita a los centros de atención primaria. Desde luego, las brechas quizá hubieran sido aún mayores si no hubieran existido estas estrategias, pero está claro que las iniciativas actuales no han estado ni cerca de eliminarlas.

Las brechas en el nivel socioeconómico en la mortalidad infantil no son simples desigualdades, son también inequidades—desigualdades que son injustificadas e injustas. Estas inequidades son cada vez más reconocidas por la comunidad internacional. Los donantes bilaterales—como el Departamento del Reino Unido para Desarrollo Internacional – han puesto la mejoría de la salud de las personas pobres como su prioridad absoluta, como lo hizo la OMS y el Banco Mundial. Aunque este compromiso es bienvenido, se ha prestado demasiada poca atención en cómo las agencias internacionales y los gobiernos nacionales y regionales pueden combatir las inequidades en la supervivencia infantil. **Una cosa está clara: más de lo mismo no es suficiente.**

**¿Por qué los niños pobres mueren antes?**

Los resultados de los análisis sistemáticos de encuestas demográficas y de salud muestran consistentes inequidades en la salud infantil en docenas de países.

En contraste, con niños nacidos de familias en mejor situación, los niños pobres están más expuestos a mayor riesgo de enfermarse debido a que no tienen agua y saneamiento adecuados, están expuestos a mayor contaminación

ambiental, hacinamiento, condiciones de vivienda deficientes y alta exposición a vectores de enfermedades. Tienen también más probabilidad de tener una resistencia menor a las enfermedades infecciosas porque son desnutridos (una causa subyacente de cerca del 50% de defunciones en niños menores de 5 años), a tener regímenes alimentarios deficientes en uno o más micronutrientes esenciales (por ejemplo, vitamina A, hierro, cinc), a tener bajo peso al nacer como resultado de nutrición materna deficiente, o infecciones durante el embarazo, y cortos intervalos intergenésicos, y tienen mayor probabilidad de tener enfermedades recurrentes. La pobreza aumenta el riesgo de exposición y reduce la resistencia a la enfermedad, una sinergia que contribuye a las grandes inequidades en la supervivencia infantil descritas anteriormente. En vista de estas diferencias en exposición y resistencia, los niños pobres tienen mayor probabilidad de enfermarse. En un mundo ideal, los niveles de cobertura en intervenciones preventivas como vacunación, administración de suplementos de vitamina A y mosquiteros tratados con insecticida serían más altos en los hogares más deficientes para compensar estos riesgos mayores. La realidad es lo contrario. Los niños más pobres tienen mucho menos probabilidad de vacunarse, de recibir vitamina A, o de dormir debajo de un mosquitero. Las inequidades en la exposición y resistencia están por lo tanto multiplicadas por las inequidades en la cobertura de las intervenciones preventivas, haciendo que los niños pobres tengan más probabilidad de enfermarse y necesiten mayor atención comparado con sus pares en mejor situación.

Una vez que se enferman, los niños pobres no tienen iguales probabilidades de ser atendidos por un personal de salud adecuado (un agente sanitario de la comunidad, un dispensario, un centro de salud, un hospital, o un médico privado) comparado con sus pares en mejor situación. Una vez que llegan a ser atendidos, tienen menor probabilidad de recibir atención apropiada porque los establecimientos que atienden a las comunidades pobres tienen menos probabilidad de contar con personal bien adiestrado o de estar abastecidos con medicamentos como las instituciones donde se atienden las comunidades más ricas. En una zona rural pobre de Tanzania, los niños más pobres tenían un 27% menos de probabilidad de recibir atención de un proveedor apropiado que el menos pobre y los niños de las familias más pobres no tuvieron las mismas probabilidades para recibir antimaláricos para la fiebre o antibióticos para la neumonía que sus pares en mejor situación.

Las inequidades socioeconómicas en la supervivencia infantil existen a cada paso a lo largo del camino desde la exposición a la resistencia a la enfermedad infecciosa, ya sea en el acceso a una buena atención, como en la probabilidad de recibir un tratamiento rápido con agentes terapéuticos eficaces. Las peores situaciones se suman en los niños más pobres en cada uno de estos pasos. Como resultado, tienen mayor probabilidad de morir durante la niñez que sus pares en mejor situación.

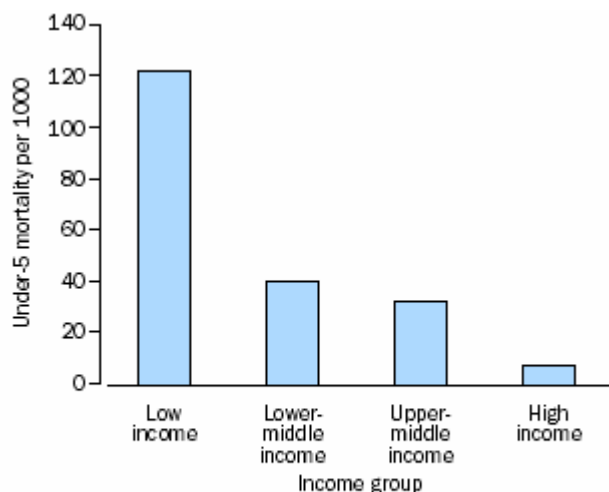


Figure 1: **Under-5 mortality rates by income groups of countries**  
Based on data taken from UNICEF<sup>1</sup> and the World Bank.<sup>2</sup>

### Panel 1: Las brechas en la mortalidad infantil entre los países ricos y pobres son amplias y cada vez mayores

En los países de ingresos altos, seis de cada 1.000 niños mueren antes de su 5.º cumpleaños (figura 1). En el mundo en desarrollo, la tasa es 88 por 1.000, y en los países más pobres del mundo, la tasa ha llegado a 120 por 1.000. Vista en términos de muertes, la desigualdad es aun más impactante: 99% de las muertes infantiles provienen de países menos desarrollados. Peor aún, estas brechas están siendo cada vez mayores: entre 1970 y 2000, la mortalidad en menores de 5 años cayó por más de 71% en países de altos ingresos (Figura 2). En los países de bajos ingresos, la reducción durante el mismo período fue solamente de 40%.

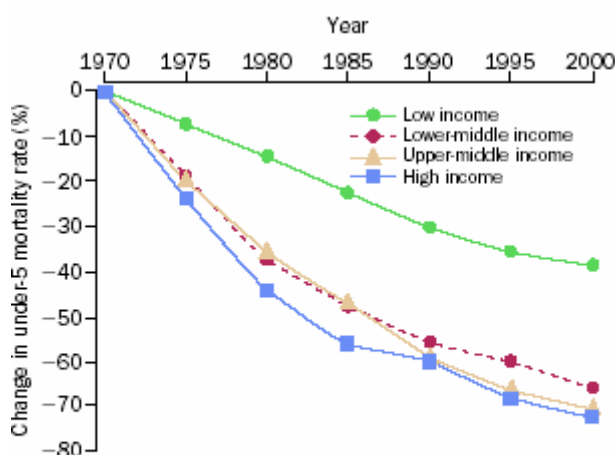


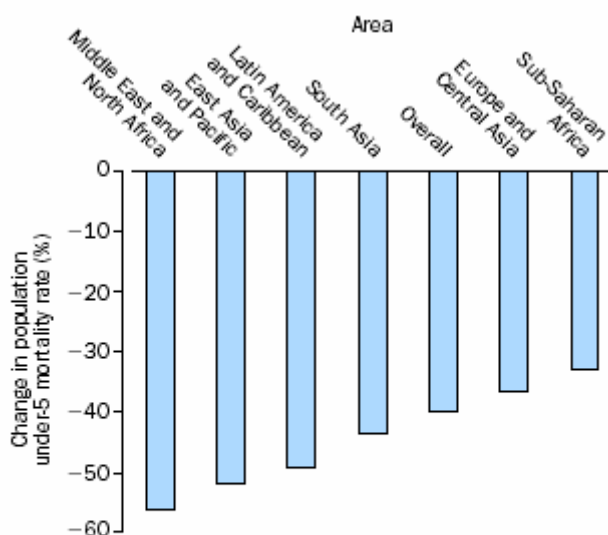
Figure 2: **Rates of change in under-5 mortality by income groups**  
Based on data taken from UNICEF<sup>1</sup> and the World Bank.<sup>2</sup>

### Panel 2: Las inequidades son grandes dentro de los países

Las brechas en las perspectivas de supervivencia entre los niños pobres y los de mejor situación son evidentes no solamente entre los países sino también dentro de ellos. En Indonesia, la mortalidad de menores de 5 años es casi

cuatro veces mayor en la quinta parte más pobre de la población que en la quinta más rica. Estas brechas existen dentro de todas las regiones. Una política que elimine estas inequidades – por ejemplo bajar las tasas del 80% de la población más pobre a las tasas del 20% más rica - tendría un gran efecto en la tasa de mortalidad en menores de 5 años de la totalidad del país, aún en las regiones con menos inequidad (figura 4). Podrían prevenirse de esta manera casi un 40% de todas las muertes de menores de 5 años en el mundo.

En muchos países, la brecha de mortalidad entre los niños ricos y pobres está empeorando. En Bolivia, la mortalidad de menores de 5 años descendió durante los años noventa un 34% en el quintil más rico de la población pero sólo 8% en el quintil más pobre. En Vietnam, los niños pobres no vieron ninguna mejora apreciable en sus perspectivas de supervivencia durante fines de los años ochenta y principios de los noventa. El modelo se repite en muchos de los países en desarrollo. En varios países africanos, las tasas de mortalidad en los niños pobres crecieron durante los años noventa, y sin embargo disminuyeron en los niños en mejor situación.



**Figure 4: Changes in under-5 mortality rates achieved by eliminating within-country inequalities**

Based on data analysed by the World Bank,<sup>5,7</sup> which show how population under-5 mortality rate would change if the rate in the poorest 80% of the population were reduced to that in the richest 20%.

SERIE V
---------

## TRANSFORMAR EL CONOCIMIENTO EN ACCIÓN (Knowledge into action for child survival).

The Bellagio Study Group on Child Survival. *The Lancet* 2003; 362: 323-327

### Resumen.

La revolución comenzada en los años 80 para aumentar la supervivencia infantil ha logrado disminuir la mortalidad infantil en algunas poblaciones, pero aún queda mucho por hacer. Más de 10 millones de niños mueren cada año, y casi todos ellos son niños pobres. Las 2/3 partes de estas muertes podrían ser prevenidas si se aplicaran intervenciones efectivas y éstas llegaran a todos los niños y madres que las necesiten. Trasladar los conocimientos actuales en acciones a tomar requiere liderazgo, sistemas de salud fuertes, recursos humanos y financieros dirigidos a ello, y modificar el sistema de salud para asegurar que los niños pobres y sus madres reciban estos beneficios. Un grupo de científicos y ejecutores de políticas en salud hace un llamado a la acción a líderes, gobiernos y ciudadanos para llevar el conocimiento acerca de supervivencia infantil a la acción.

### COMENTARIO DEL CLAP - OPS/OMS

Esta serie de Supervivencia Infantil del Lancet será publicada brevemente como un libro y sugerimos su compra por todos profesionales y gerentes de salud perinatal e infantil. En el comentario a seguir se prioriza la información a los períodos perinatal y neonatal en Latino América y el Caribe.

La serie tuvo el liderazgo de los Drs. Jennifer Bryce y Cesar Victora, que pertenecen al grupo de responsables en la OMS de la evaluación de la Iniciativa AIEPI en diversos países. El resto del grupo que escribió los artículos, constituido por importantes científicos, fue denominado Grupo de Estudio de Bellagio, porque la reunión que definió el contenido de cada artículo y sus autores fue realizada en esta ciudad en el norte de Italia.

El **primer artículo** de la serie describe en qué países ocurren las 10.8 millones de defunciones anuales de niños debajo de 5 años de edad (<5) en el mundo. Cerca de 75% de estas defunciones ocurren en la África sub-sahariana y sur de Asia, mientras que en Latino América y el Caribe los países donde ocurren los números más grandes de muertes son Brasil, con 127 mil defunciones y México, con 70 mil. Cuando se muestra el ranking de tasas de mortalidad <5 años (por 1000 nacidos vivos), de los 42 países del mundo responsables por 90% de las muertes de <5, el único de la Región de Latino América y Caribe es Haití, con 125 muertes por cada 1000 nacidos vivos. La importancia de las muertes neonatales es claramente subrayada: para todos los países, 3.9 de los 10.8 millones de defunciones en niños debajo de 5 años ocurren en el período neonatal (0 – 27 días), lo que corresponde a 36% de las defunciones. En los

países con mortalidad en niños menores de 5 años menor a 35 por mil nacidos vivos la proporción de muertes neonatales es superior a 50%. El artículo también trabaja con cinco diferentes tipologías de las causas más importantes de muerte en <5. Para la Región de Latino América y el Caribe el tipo más común es el 3, donde más de 40% de las muertes son debidas a causas neonatales y menos de 10% de las defunciones son causadas por malaria y SIDA.

El **segundo artículo** de la serie es particularmente importante, pues se demuestra que la cobertura de intervenciones efectivas en el mundo es muy baja. En lo que se refiere a los cuidados de la madre y del recién nacido, la atención del parto por personal calificado ocurre en solamente 54% de los casos, la cobertura con toxoide tetánico en 49% de los embarazos, el uso de esteroides antenatales en amenaza de parto pretérmino en 5% de los casos y la resucitación neonatal en 3% de los recién nacidos deprimidos. Los autores hacen un cálculo de cuántas muertes de niños <5 pueden ser prevenidas a través de intervenciones con evidencia suficiente o limitada que puedan ser implementadas con alta cobertura en países de bajo ingreso, y terminan por demostrar que 2 de cada 3 muertes de <5 podrían ser evitadas con las intervenciones que ya conocemos. Para las causas más importantes de muerte relacionadas con el período neonatal – asfixia al nacimiento, nacimiento pretérmino, tétanos neonatal y sepsis neonatal – las intervenciones reconocidas como efectivas, si fueran implementadas a gran escala, podrían evitar 55% de las muertes neonatales. Este cálculo no toma en cuenta intervenciones que puedan ser implementadas en niveles secundarios y terciarios de atención de salud, como atención obstétrica de emergencia, y que son accesibles para la mayor parte de la población en países con alta mortalidad de nuestra Región, como México y Brasil.

El **tercer artículo** de la serie trata de un tema crucial, que es la cobertura. Los autores dejan claro que ya conocemos muy bien las intervenciones que tenemos que utilizar, pero que tenemos muchas fallas en entregarlas a las poblaciones que las necesitan. Los problemas de baja cobertura son el resultado de debilidades tanto en la provisión de los servicios por el servicio de salud como en la demanda por la población que la necesita. Para salvar la vida de un niño se necesita la intervención y la estrategia de entrega. Hay muchas investigaciones sobre las intervenciones, pero se sabe muy poco sobre las estrategias de entrega que posibiliten que se alcance y mantenga la cobertura de intervenciones en diferentes contextos epidemiológicos, sanitarios y culturales. La cobertura, entre niños debajo de 5 años, de intervenciones conocidas hace mucho tiempo, como vacuna de sarampión, toxoide tetánico, agua y saneamiento, lactancia exclusiva, mosquiteros con insecticidas, parto por personal habilitado, es muy baja, raramente sobrepasa el 50%. El artículo discute un número de intervenciones que fueron exitosas en diferentes partes del mundo, y describe algunos ejes centrales que deben seguir los programas para aumentar su cobertura. El mensaje final es que guías clínicas basadas en evidencia son importantes y deben ser preparadas, pero que éstas tienen que estar ubicadas en un sistema de salud que busque estrategias de cobertura desarrolladas localmente.

El **cuarto artículo** trata de otro tema central, que es la cuestión de la equidad. Ya en su título los autores dicen que ofrecer más de lo que estamos ofreciendo ahora (en los servicios de salud) no es suficiente para disminuir y acabar con las inequidades en salud. Mismo con las reducciones en la mortalidad de <5 que son observadas en muchos países, las brechas entre los grupos sociales están aumentando. Estos aumentos no ocurren solamente entre países más y menos ricos, sino también adentro de un mismo país, en cualquier nivel de desarrollo. Se discuten estrategias para aumentar la cobertura de intervenciones para las poblaciones que más las necesitan, aceptando el hecho de que normalmente las intervenciones son adoptadas primero por los sectores de la población que tiene más educación y acceso a los servicios. La simple oferta de servicios, sin un trabajo pro-activo, no va funcionar para disminuir las brechas (“más de lo mismo no es suficiente”). Se proponen otras estrategias, como intervenciones afuera del sector salud (micro-crédito, educación femenina, beneficios infantiles), mejorar el acceso a los servicios de salud por estrategias de riesgo (“targeting”) o por universalización, priorización de las enfermedades de los pobres, subsidios para el sector salud, y trabajar con el aumento de acceso a productos de salud (marketing social). La monitorización de la equidad en salud debe ser realizada permanentemente.

Finalmente, el **quinto artículo** de la serie muestra que la revolución de salud infantil, que fue realizada en los años 80, con el liderazgo del Director de UNICEF en esa época (Sr. James Grant), terminó por ser abandonada antes que sus resultados pudieran ser obtenidos. Los autores nos dicen que tenemos que colocar nuestro conocimiento en acción ahora, además de continuar investigando en las áreas donde se necesitan nuevos conocimientos. Una nueva revolución de salud infantil debe ser activada, con la utilización de las intervenciones que pueden salvar 63% de las muertes que ahora ocurren en los países pobres. Para eso es necesario establecer liderazgos globales y nacionales, traducir las prescripciones en acciones efectivas, aumentar el nivel de responsabilidad de los gobiernos, sistemas internacionales y agencias donantes. El monitoreo permanente de los progresos es fundamental.

## NOVEDADES

**NO MÁS ALMUERZOS GRATIS. Los pacientes se beneficiarán de los médicos y de las compañías farmacéuticas aclarando algunos temas (No more free lunches. Patients will benefit from doctors and drug companies disentangling).**

**Editorial. BMJ 2003; 326: 1155-56**

Lapiceras y almuerzos gratis. Conferencias patrocinadas y educación médica comprometida. El golf de cortesía y vacaciones que no se pueden pagar. Los líderes del pensamiento y los escritores fantasmas. Estos son los atrapamientos de los médicos y las empresas farmacéuticas que están entrelazados en un abrazo de avaricia y exceso, un abrazo que distorsiona la información médica y la atención de los pacientes. Un artículo sobre este tema identifica 16 formas en las que los médicos se enmarañan con la industria farmacéutica.<sup>1</sup> Usted probablemente pueda identificar más. Este tema explora el grado de relación, sus efectos sobre la investigación, su influencia al prescribir y las consecuencias para los pacientes. El argumento central es que los médicos, las empresas farmacéuticas, y lo que es más importante los pacientes se beneficiarían si hubiera una mayor distancia entre los médicos y las empresas farmacéuticas.

Por supuesto esta situación es de dos, y esperamos que nadie vea este artículo como una actitud en contra de la empresa farmacéutica.

Prácticamente todos los medicamentos nuevos se desarrollaron en los 60 últimos años—medicamentos que han transformado la medicina—han sido desarrollados o elaborados por las empresas farmacéuticas.<sup>2</sup> Los médicos y las empresas farmacéuticas deben trabajar en forma conjunta, pero los médicos no necesitan ser llevados a banquetes, transportados en medios lujosos, alojados en los mejores hoteles ni educados por las empresas farmacéuticas. El resultado es el sesgo en la toma de decisiones acerca del cuidado del paciente. Las empresas farmacéuticas son empresas comerciales que deben vender sus productos. A veces rompen las reglas, pero quizás son los médicos más culpables por depender de la generosidad de las empresas farmacéuticas. ¿Cómo llegamos al punto donde los médicos esperan que su información, investigación, educación, la participación en organizaciones profesionales y la asistencia a conferencias sean garantizadas por las empresas farmacéuticas? Tanto los médicos como las empresas farmacéuticas saben hay algo poco saludable en esta relación, pero parece que son incapaces de ponerle fin.

Algunos países y organizaciones profesionales - incluida últimamente la Asociación Médica Mundial - han reconocido los peligros de esta proximidad y han desarrollado códigos de conducta.<sup>3,4</sup> La industria tiene también sus propios códigos. ¿Por qué esto no es suficiente?

Nuevamente ambos lados son culpables. Los códigos de conducta son meros arreglos de escaparate a menos que sean explícitos y vigorosamente observados. Los comerciantes de la industria inevitablemente los verán como un impulso para crear campañas cada vez más imaginativas que prueben los límites de estos códigos. Los médicos, mientras tanto, se convencen

demasiado fácilmente que su integridad profesional es inmune a la seducción de las empresas farmacéuticas. Para demasiados médicos las leyes económicas pueden estar rotas y el almuerzo libre sí existe.

Lamentablemente éste existe solamente en su imaginación.

Hay evidencia creciente de que los hábitos de prescripción de los médicos están influidos por las empresas farmacéuticas, ya sea mediante discusiones con representantes de ventas o por medio de campañas de ventas disfrazadas como educación médica. Un grupo de investigación inglés muestra que los médicos que tienen contacto frecuente con representantes farmacéuticos están más propensos a prescribir medicamentos nuevos, no les gusta concluir las consultas con los pacientes solamente brindando un consejo y es más probable en que estén de acuerdo en prescribir un medicamento que no esté clínicamente indicado.<sup>5</sup> Es difícil no ser persuadido por una cálida sonrisa, una comida gratis y un toque de adulación; una editorial describe cómo la información provista a los médicos por las empresas farmacéuticas está distorsionada sistemáticamente.<sup>6</sup> Hay peligro también en la reimpresión lustrosa de artículos de una revista prestigiosa que trae el representante de la empresa farmacéutica. Sorprendentemente, los representantes no traen reimpresiones que no son favorables a sus productos.

Las revistas están entre publicar la investigación más pertinente y válida o ser usadas como vehículos para propaganda de la empresa farmacéutica.<sup>7</sup> ¿Si una revista publica un estudio que favorece el medicamento A sobre el medicamento B, es un juicio científico o una inversión comercial que va a ser pagada en las ventas de reimpresiones lucrativas? Sin duda hay peligros en la publicidad farmacéutica en las revistas y suplementos patrocinados, por lo que las revistas necesitan sistemas para prevenir que los anuncios influyan en los contenidos de la misma. Pero la clara realidad es que sin un patrocinio farmacéutico muchas revistas no sobrevivirían.<sup>7</sup>

Aun así, las revistas son lentas en el proceso de investigación que toma muchos años de planificación, ejecución e interpretación. El cuidado en no dejarse influenciar por la empresa farmacéutica y proteger a los pacientes empieza en la etapa de planificación. Los comités de ética de investigación tienen una función vital asegurando que las nuevas investigaciones clínicas sean científicamente justificables.<sup>8</sup> El desarrollo y la comercialización de una droga es una industria de muchos millones de dólares, donde los intereses financieros influyen en el diseño y la planificación de los estudios clínicos. Muchos trucos pueden usarse para darles a las empresas los resultados que desean, como ser la comparación del medicamento nuevo con un placebo en lugar de compararlo con un tratamiento estándar basado en evidencias o comparando el medicamento nuevo con un medicamento existente inapropiado o con una dosis demasiado baja del medicamento existente.<sup>7,8</sup> Dos nuevos estudios apoyan estas inquietudes. Una revisión sistemática realizada por investigadores norteamericanos encuentra que los estudios patrocinados por empresas farmacéuticas tienen cuatro veces más probabilidad de tener resultados que favorecen a la entidad que financia el estudio que los estudios financiados por otras fuentes.<sup>9,10</sup>

Mientras estas maquinaciones con el tiempo afectan la atención del paciente, las empresas farmacéuticas tienen muchas otras formas de influencia, incluido el financiamiento - a menudo secreto - de organizaciones de pacientes y compañías de relaciones públicas.<sup>11,12</sup> Estos métodos de ejercer la influencia

en los médicos ayudan a la industria farmacéutica disfrazar sus propios intereses.

La industria farmacéutica es inmensamente poderosa. Es una de las industrias más lucrativas, a nivel mundial, y conectada estrechamente con los políticos, en particular en Estados Unidos. Comparado con ello, la medicina es un lío desorganizado. Los médicos se han convertido en personas dependientes de la industria de una manera que atenta contra su independencia y su capacidad para hacer lo mejor posible por los pacientes. Los grupos de formación médica en Estados Unidos están trabajando para lograr una mayor distancia en las relaciones con la industria con el fin de lograr una educación y acceso a la información independientes.<sup>13</sup> La Universidad de California está considerando terminar con los almuerzos gratis patrocinados por las empresas farmacéuticas y a los estudiantes de medicina estadounidenses se les está pidiendo que realicen un juramento hipocrático revisado que prohíbe la aceptación de dinero, regalos, o alojamiento. Estas son acciones que deben cumplir los médicos en todo el mundo.

**Kamran Abbasi, editor adjunto de, *BMJ***  
**Richard Smith, editor de *BMJ***

## Referencias

- 1 Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and drug companies. 1: Entanglement. *BMJ* 2003;326:1189-92.
- 2 Bonaccorso S, Smith R. In praise of the devil. *BMJ* 2003;326:1220.
- 3 Wager E. How to dance with porcupines: rules and guidelines on doctors' relations with drug companies. *BMJ* 2003;326:1196-8.
- 4 Mayor S. World body reviews doctors' links to drug industry. *BMJ* 2003;326:1165.
- 5 Watkins C, Moore L, Harvey I, Carthy P, Robinson E, Brawn R. Characteristics of general practitioners who frequently see drug industry representatives: national cross sectional survey. *BMJ* 2003;326:1178-9.
- 6 Liberati A, Magrini N. Information from drug companies and opinion leaders. *BMJ* 2003;326:1156-7.
- 7 Smith R. Medical journals and pharmaceutical companies: uneasy bedfellows. *BMJ* 2003;326:1202.
- 8 Garattini S, Bertele V, Bassi L. How can research ethics committees protect patients better? *BMJ* 2003;326:1199-201.
- 9 Lexchin J, Bero LA, Djulbegovic B, Clark O. Pharmaceutical industry sponsorship and research outcome and quality: systematic review. *BMJ* 2003;326:1167-70.
- 10 Melander H, Ahlqvist-Rastad J, Meijer G, Beermann B. Evidence b(i)ased medicine—selective reporting from studies sponsored by pharmaceutical industry: review of studies in new applications. *BMJ* 2003;326:1171-3.
- 11 Herxheimer A. Relationships between the pharmaceutical industry and patients' organisations. *BMJ* 2003;326:1208-10.
- 12 Burton B, Rowell A. Unhealthy spin. *BMJ* 2003;326:1205-7.
- 13 Moynihan R. Who pays for the pizza? Redefining the relationship between doctors and drug companies. 2: Disentanglement. *BMJ* 2003;326:1193-6.

## NOVEDADES DE LOS PAISES

### ARGENTINA

#### Ley de Acompañamiento durante el parto

El 7 de julio de 2003 fue promulgada la Ley 1040, sancionada en junio por la Legislatura de la ciudad de Buenos Aires, sobre “humanización del parto” que garantiza que todas las mujeres puedan estar acompañadas por una persona que ellas designen durante el transcurso del trabajo de parto, en el momento del parto y en la internación posterior. La normativa obliga al personal de los establecimientos de salud de la ciudad de Buenos Aires a “informar a la embarazada del derecho” a designar una persona para que la acompañe. Establece, además que todos los centros de salud deben implementar “las medidas necesarias para capacitar al personal profesional y no profesional y adecuar los recursos físicos y la estructura organizativa a esta modalidad”. Según les informamos en “Novedades” anteriores una ley similar fue aprobada en Uruguay. Este es una estrategia de sumo interés y sería importante promover en los países leyes similares. La misma es un apoyo para todos los que promueven el acondicionamiento de los hospitales para permitir la compañía de alguna persona durante todo el proceso del parto y parto. Asimismo permite que la mujer esté informada sobre sus derechos y promuevan el cumplimiento de esta ley.

#### PROGRAMA DE CAPACITACIÓN EN BIOÉTICA DE LA INVESTIGACIÓN

El Área de Bioética de FLACSO anuncia que está abierta la convocatoria para el Programa de Entrenamiento en Ética de la Investigación 2004. El Programa está auspiciado por el Fogarty International Center de los National Institutes of Health (NIH) de EEUU y cuenta con la dirección de las Dras. Ruth Macklin (Albert Einstein College of Medicine de Nueva York) y Florencia Luna (FLACSO-Argentina).

El programa está dirigido a médicos, científicos biomédicos, bioeticistas, abogados, filósofos, científicos sociales y otros académicos que residan en algún país de América Central o América del Sur.

#### **Calificaciones:**

- Los aspirantes deben ser bilingües -Inglés/Castellano- y residir en un país de América Central o América del Sur.
- Deben poseer título médico, legal, un doctorado o una maestría y experiencia sustancial en la enseñanza, la investigación o el trabajo clínico.
- Los aspirantes deben estar empleados en una institución a la que se reintegren cuando termine la beca.
- Deben demostrar que tienen el apoyo institucional suficiente para implementar los resultados de la experiencia del entrenamiento.

- Especialmente, se alienta la presentación de personas que trabajen o enseñen en instituciones públicas.

**Criterio de selección:**

- Posibilidad de producir un cambio sustancial en la institución o comunidad a la que pertenece, luego del período de entrenamiento.
- Formación académica y profesional.
- Experiencia en investigación con seres humanos o ética de la investigación.
- Logros alcanzados (publicaciones y proyectos).

**El programa de entrenamiento:**

- El programa se desarrollará en siete meses y transcurrirá en la Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
- La sede será la Facultad Latinoamericana de Ciencias Sociales (FLACSO), donde los becarios dispondrán de una oficina equipada con computadoras e impresora.
- Los becarios arribarán a Buenos Aires el 15 de abril de 2004 y retornarán a sus hogares a mediados de octubre de 2004.

**Las actividades del Programa incluyen:**

- Asistir a Comités de Ética de Investigación de diversas instituciones.
- Participar en seminarios de bioética dictados por la Dra. Macklin y la Dra. Luna, así como por otros Profesores internacionales.
- Tomar otros cursos relevantes para la disciplina y formación del candidato.
- Completar un proyecto de investigación con tutor.
- Preparar un plan para implementar actividades en ética de la investigación en la institución del candidato, al regreso del entrenamiento.

**Financiamiento:**

Los candidatos recibirán un estipendio que cubrirá sus gastos de estadía en Buenos Aires. Se pagarán los costos de un pasaje en clase económica para todo viaje vinculado con el programa de entrenamiento.

**Para presentarse:**

- Ver Formulario de Presentación en [www.aecom.yu.edu/retp](http://www.aecom.yu.edu/retp) o solicitar un formulario por e-mail a la Dra. Macklin ([macklin@aecom.yu](mailto:macklin@aecom.yu)), a la Dra. Luna ([florluna@pccp.com.ar](mailto:florluna@pccp.com.ar)) o a Natalia Righetti ([nrighetti@flacso.org.ar](mailto:nrighetti@flacso.org.ar)). Se sugiere la inscripción a través de correo electrónico.
- **Las presentaciones deberán realizarse antes del 15 de octubre de 2003. Los aspirantes serán notificados a fines de noviembre de 2003.**

## NOVEDADES DEL CLAP

### **CURSO SOBRE METODOLOGIA PARA LA INVESTIGACION CLINICA ALEATORIZADA, CON ENFASIS EN PERINATOLOGIA**

**FECHA: Septiembre 22-26**

**Lugar: CLAP- Hospital de Clínicas- Montevideo - Uruguay**

**Duración: 5 días hábiles (una semana), 40 horas**

**Tiempo completo, de 9 a 17 horas**

**Grupos de 7-10 participantes con la coordinación de un tutor.**

#### **Contenidos del Curso:**

##### **Objetivo general del Curso:**

Diseñar una investigación clínica aleatorizada. Los participantes elaboran un protocolo de investigación sobre un tema Perinatal sugerido por los docentes.

##### **Objetivos específicos:**

- Aprender a formular una pregunta clínica.
- Adquirir conocimientos acerca de:
  - Aleatorización
  - Criterios de elegibilidad
  - Variables pronósticas
  - Variables dependientes
  - Variables independientes
  - Aprender a calcular el tamaño muestral
- Adquirir conocimientos acerca de:
  - Desvíos del protocolo
  - Enmascaramiento
  - Placebo
- Aprender estrategias generales de análisis
- Aprender a realizar la lectura crítica de una ICA
- Aprender análisis y lectura crítica de una revisión sistemática

Al finalizar la semana, el alumno ha adquirido los conocimientos para:

- Diseñar el protocolo de una investigación clínica aleatorizada (ICA)
- Realizar e interpretar un meta-análisis.

*(Es requisito para este Curso haber realizado el Curso de Medicina Basada en las Evidencias o estar entrenado en epidemiología clínica).*