

Auspiciado por:

Instituto de
Salud Pública
Ministerio de Salud

1
2017

ISSN 0719-9317
Volumen 1
Número 1
29 de diciembre de 2017



REVISTA del
**INSTITUTO de
SALUD PÚBLICA**
de **CHILE**



Comité

Editor en Jefe

Dr. Ricardo Fábrega Lacoa

Organización Panamericana de la Salud

Comité Editorial

Dr. Alex Figueroa Muñoz

Dr. Ricardo Fábrega Lacoa

Dra. María Teresa Valenzuela Bravo

Dr. Alexis Kalergis Parra

Dra. Rosemarie Mellado Suazo

Prof. Fresia Solís Flores

Dra. Catterina Ferreccio Readi

Dra. Báltica Cabieses Valdés

Instituto de Salud Pública

Organización Panamericana de la Salud

Universidad de los Andes, Chile

Pontificia Universidad Católica de Chile

Pontificia Universidad Católica de Chile

Coaniquem, Chile

Pontificia Universidad Católica de Chile

Universidad del Desarrollo

Equipo Editorial

Dra. Janepsy Díaz Tito

César Conejeros Flores

Pablo Díaz Molina

Claudio Escobar Herrera

Mercedes Jorquera Leal

Cecilia Canales Pino

Instituto de Salud Pública

Instituto de salud publica

Instituto de Salud Pública

Instituto de Salud Pública

Instituto de Salud Pública

Instituto de Salud Pública

Tabla de Contenidos

Editorial

| | |
|---|---|
| Carta del Director del Instituto de Salud Pública | 4 |
| Carta del Editor en Jefe | 5 |

Carta al editor

| | |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> Nuevo fondo para las intervenciones de alto costo para mejorar la igualdad en el sistema de salud: Lecciones iniciales desde Chile <i>Manuel Espinoza y Cols</i> | 6 |
| <ul style="list-style-type: none"> La salud de los migrantes internacionales en el mundo en vías de desarrollo: Reflexiones desde el lente de la desigualdad <i>Báltica Cabieses y Cols</i> | 8 |

Artículos Originales

| | |
|--|----|
| <ul style="list-style-type: none"> Interculturalidad en salud de acuerdo a prácticas de medicinas indígenas y complementarias, y su introducción en el sistema de Salud Público en Chile: Hallazgos de un estudio etnográfico <i>Alexandra Obach y Cols</i> | 11 |
| <ul style="list-style-type: none"> Estudio cualitativo para el diseño de APPAGALO, la primera aplicación móvil para dejar de fumar en mujeres chilenas <i>Claudia Bambs Sandoval y Cols</i> | 18 |
| <ul style="list-style-type: none"> Evaluación de la vigilancia de Laboratorio de <i>Streptococcus pneumoniae</i> proveniente de la Enfermedad invasora en Chile: 2009-2014 <i>María Teresa Valenzuela y Cols</i> | 25 |

Revisión

| | |
|---|----|
| <ul style="list-style-type: none"> Contexto actual de la enfermedad causada por VRSh y desarrollo de nuevos tratamientos <i>Magdalena S. Pizarro-Ortega y Cols</i> | 32 |
|---|----|

Artículo de Opinión

| | |
|--|----|
| <ul style="list-style-type: none"> El estado del arte de la terapia de células madre <i>Gonzalo Grebe</i> | 43 |
|--|----|

Carta del Director

El lanzamiento de una revista es siempre un gran desafío, y es una tarea que hemos realizado con la confianza de estar creando una instancia importante para la difusión de la investigación y el conocimiento científico.

Es por ello que, retomando las bases del boletín del Instituto de Salud Pública, y luego de un año de preparación, nace la Revista del Instituto de Salud Pública de Chile, cuya finalidad es la publicación de material asociado a todos los ámbitos de competencia de esta gran institución.

Siempre que un nuevo proyecto comienza, es importante dar la bienvenida a todos quienes lo hacen posible: a nuestros autores, al comité editorial, a los pares evaluadores y por supuesto también, a nuestros lectores. Todos, en conjunto, haremos que esta revista sea un referente en los temas de nuestra competencia.

Quiero dar las gracias a quienes participaron y confiaron en la elaboración de esta revista. Su esfuerzo y entusiasmo serán vitales para la continuación de ella a través de los años.

Saludos afectuosos.

Dr. Alex Figueroa Muñoz

Director

Instituto de Salud Pública de Chile

Carta del Editor en Jefe

Estimados lectores, con mucho orgullo y agrado retomamos hoy el camino que inició en el año 1929 el Instituto de Salud Pública de Chile, en aquel entonces, Instituto Bacteriológico de Chile, a través de la Revista: “Boletín de la Sociedad Chilena de Microbiología e Higiene”; creada con el objetivo de difundir el conocimiento científico.

En la actualidad, enfrentamos el desafío de transformar esta revista, ahora bajo el nombre de “Revista del Instituto de Salud Pública de Chile”, con un nuevo formato en plataforma digital, para continuar con la difusión del conocimiento científico, en todas las áreas de competencia de la salud pública.

Hemos iniciado un camino que puede llegar a ser grandioso, a pesar de ser un gran desafío, creemos fielmente que junto a todos quienes han participado en esta primera edición y con el apoyo de nuestro público lector, autores, pares evaluadores y editores, podremos continuar entregando esta herramienta por un largo tiempo en beneficio a la salud pública nacional.

Saludos Afectuosos.



Dr. Ricardo Fábrega Lacoa

Editor en Jefe

Revista del Instituto de Salud Pública de Chile

Nuevos fondos para las intervenciones de alto costo para mejorar la igualdad en el sistema de salud: Lecciones iniciales desde Chile

Manuel Espinoza, MD, MSc, PhD¹ y Báltica Cabieses, MSc, PhD²

1. Departamento de Salud Pública, Universidad Católica de Chile
2. Instituto de Ciencias e Innovación en Medicina, Facultad de Medicina, Universidad del Desarrollo, Chile.

Correspondencia a: Manuel Espinoza, maespinoza@med.puc.cl

Muchas organizaciones internacionales y países están haciendo esfuerzos para mejorar sus sistemas de cobertura de salud, especialmente en relación con las intervenciones de alto costo (1,2). Chile lanzó recientemente una ley que crea un nuevo fondo para tecnologías de alto costo (3). Esta ley introdujo un nuevo proceso de toma de decisiones, respaldado por evidencia médica y económica, y dirigido a mejorar la transparencia y la participación.

A pesar de esta mejora, la ley fue lanzada con una limitación importante. Se definió un umbral único de alto costo para identificar cuales intervenciones se deben considerar para la evaluación. Por lo tanto, si el precio anual esperado de la intervención es más alto que el umbral, entonces se define como de alto costo y se evalúa para la cobertura potencial.

¿Es la idea de un umbral fijo único para intervenciones de alto costo consistente con el espíritu de la ley? Creemos que es discutible. La ley define una intervención de alto costo como aquella a la que no puede acceder una familia debido a su precio, o si tienen acceso, incurrirían en una catástrofe financiera. Esta definición, que es conceptualmente correcta, no es coherente con la idea de un número absoluto. Si el número es demasiado alto, puede dañar a las familias pobres. Si el número es demasiado bajo, el umbral es inútil.

A pesar de la posible consideración de equidad, el Ministerio de Salud (MS) en Chile eligió recientemente

el uso de un umbral único. Éste se definió como 0,4 veces la diferencia entre el ingreso familiar promedio y el gasto de subsistencia (4) (US \$ 3,556, US \$ 1 = CLP680). Argumentamos que esta estimación corre el riesgo de conducir a decisiones inequitativas, ya que excluye a los prospectos de la evaluación que de otro modo se hubieran considerado como tratamientos de alto costo.

Ilustramos esta idea estimando el umbral para diferentes subgrupos del país basados en el ingreso del hogar. Utilizando los datos considerados por el Ministerio de Salud (5), aplicamos la misma fórmula para estimar el umbral para los quintiles de ingresos por separado. Los resultados mostraron que para el quintil más pobre el umbral es cero (porque el gasto de subsistencia es más alto que el ingreso promedio), lo que significa que todas las intervenciones son tecnologías de alto costo. Los resultados para los quintiles 2 a 5 fueron: US \$ 36; US \$ 1,037; US \$ 2,781 y US \$ 12,019, respectivamente. Por lo tanto, el umbral definido por el Ministerio de Salud es mayor que el umbral estimado para el cuarto quintil. Siguiendo este análisis, muchas intervenciones de alto costo están siendo excluidas de la evaluación en Chile, afectando directamente a aquellas con mayor necesidad de apoyo financiero.

La definición de un umbral para definir intervenciones de alto costo revela un contraste interesante de esta ley. Por un lado, entre los prospectos definidos como de alto costo, la autoridad espera desarrollar un proceso transparente de toma de decisiones basado

en evidencia. Por otro lado, la etapa en la que se seleccionan estos prospectos se basa en un número arbitrario. En otras palabras, mientras la selección en la etapa de evaluación concuerda con la mayoría de los elementos de procedimiento para considerarlo como un proceso de decisión justo, la selección de prospectos de alto costo es completamente arbitraria y afecta la legitimidad de todo el proceso.

¿Qué se puede hacer para resolver este defecto? Lamentablemente, la idea del umbral de alto costo está en la ley, no se puede negar. Sin embargo, si la autoridad de salud entiende la inconsistencia de este umbral con la política de salud chilena, el decreto que define el número de este umbral puede ser modificado. En lugar del valor actual, que se ha aplicado al ingreso promedio de todos los hogares de Chile, proponemos adoptar el umbral para el quintil más bajo, es decir, cero. Esta nueva definición obligaría al Ministerio de Salud a trabajar en la implementación de un proceso de priorización más estructurado en la etapa de definición de prospectos de evaluación, en la que se tomen decisiones cada vez más transparentes y legítimas.

Entre los métodos alternativos para llevar a cabo la priorización, destacamos el progreso reciente en el Análisis de Decisión Multicriterio (ADM). Si bien aún se sigue discutiendo sobre si ADM es el mejor método para tomar decisiones sobre la cobertura en comparación con la deliberación informada por la evidencia; parece una alternativa muy razonable para seleccionar prospectos de evaluación. ADM proporciona un marco sólido y una evidencia creciente sobre su uso práctico alrededor del mundo (6).

En conclusión, al utilizar un umbral único para evaluar las intervenciones de alto costo es inconsistente con el espíritu de la ley y puede conducir a resultados poco equitativos. Por lo tanto, debe ser cuestionado y revisado. Dejar el umbral y pasar a un método de priorización más estructurado y transparente parece ser más coherente con el propósito original de la ley. Esperamos que esta reflexión inicial sobre la implementación del nuevo fondo para tratamientos de alto costo en Chile, pueda ser utilizada por otras jurisdicciones al definir sus políticas sobre cobertura en medicamentos de alto costo. Recomendamos centrarse en métodos estructurados de priorización,

en lugar de constructos arbitrarios, que en última instancia afectan la legitimidad de todo el proceso y tienen posibles consecuencias injustas.

Agradecimientos:

Fondecyt 11130042, Gobierno de Chile.

Referencias Bibliográficas

1. PAHO. Access to high cost medicines in the Americas: Situation, challenge and perspectives Washington DC: Panamerican Health Organization; 2010 [Available from: <http://apps.who.int/medicinedocs/documents/s19112en/s19112en.pdf>.
2. Sruamsiri R, Wagner AK, Ross-Degnan D, Lu CY, Dhippayom T, Ngorsurach S, et al. Expanding access to high-cost medicines through the E2 access program in Thailand: effects on utilisation, health outcomes and cost using an interrupted time-series analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3).
3. Crea un Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo y Rinde Homenaje Póstumo a Don Luis Ricarte Soto Gallegos (2015).
4. Ministry of Health of Chile. Determina umbral nacional de costo anual al que se refiere el artículo 6o de la Ley 20.850 Diario Oficial de la República de Chile 2015 [Cuerpo I-9]. Available from: https://www.fonasa.cl/portal_fonasa/site/artic/20151118/asocfile/20151118143642/determina_umbral_nacional_de_costo_anual_al_que_se_refiere_el_articulo_6_de_la_ley_20850.pdf.
5. Ministry of Social Development. National Socioeconomic characterization survey (CASEN) Santiago 2013 [cited 2016. Available from: http://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/casen_obj.php.
6. Marsh K, M II, Thokala P, Baltussen R, Boysen M, Kalo Z, et al. Multiple Criteria Decision Analysis for Health Care Decision Making-Emerging Good Practices: Report 2 of the ISPOR MCDA Emerging Good Practices Task Force. *Value Health*. 2016;19(2):125-37.

La salud de los migrantes internacionales en el mundo en vías de desarrollo: Reflexiones desde el lente de la desigualdad

Báltica Cabieses, PhD¹; Carlos Van der Laet, MD²

1. Professor of Social Epidemiology. Director of the Social Studies in Health Research Programme, ICIM, Faculty of Medicine Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Chile. Visiting Scholar, Department of Health Sciences University of York, England. bcabieses@udd.cl
2. Medical Doctor. Oficial Regional en Salud y Migración para las Américas Organización Internacional para las Migraciones (OIM) San José, Costa Rica. cvanderlaet@iom.int

La migración es un determinante social crucial de la salud global. Trae consigo fuerza de trabajo, enriquecimiento cultural y diversidad, así como oportunidades para el crecimiento económico y el desarrollo humano. Como Siriwardhana et al. (1) declaró, la migración está cambiando rápidamente el mundo. A modo de ejemplo, los migrantes trabajadores fluyen cada vez más entre las naciones de bajos y medianos ingresos en Asia, África y Medio Oriente. Estos movimientos afectan la distribución de la prosperidad económica y el perfil demográfico de las regiones y países, con el riesgo de profundizar las desigualdades socioeconómicas en todo el mundo. El mismo patrón se encuentra en países latinoamericanos (PLA), donde la migración intrarregional ha profundizado la desigualdad socioeconómica en las últimas décadas (2).

PLA han enfrentado derechos humanos y protección de salud para los migrantes inconsistentes en el pasado, al igual que en otras regiones (3). En Chile, por ejemplo, cerca del 70% de los inmigrantes provienen de otros PLA (2.7% de la población total), y se ha estimado que un tercio de ellos son indocumentados o viven en vulnerabilidad socioeconómica (4). Estos inmigrantes vulnerables tienden a trabajar en empleos informales y viven en edificios sobrepoblados de baja calidad. Los migrantes indocumentados tienen acceso limitado a la atención médica y muchos de ellos temen utilizar el sistema de atención de salud cuando sea requerido. Entre el 20% y el 60% de sus ingresos son enviados a sus países de origen, para cubrir las necesidades básicas de la familia que queda allá. Los efectos sobre la salud, particularmente la salud mental, son severos y prolongados: “Sobrevivo aquí para ellos, este es mi sacrificio de vida” (mujeres indocumentadas colombianas) (5). Los migrantes utilizan los servicios de

salud mental en Chile incluso más que los chilenos, independientemente de su nivel socioeconómico (6,7).

Existe una relación compleja entre el estado migratorio y el estado socioeconómico. Un artículo reciente de Stringhini et al. (8) demostró que el bajo nivel socioeconómico es uno de los mejores predictores de morbilidad y mortalidad prematura en todo el mundo. En su estudio multicohorte con datos a nivel individual de 48 estudios independientes de cohortes prospectivos, los participantes con un nivel socioeconómico bajo tuvieron una mayor mortalidad en comparación con aquellos con un alto nivel socioeconómico. El bajo nivel socioeconómico se relaciona con la mala salud a través de varios mecanismos complejos, que incluyen malas condiciones de vida material, comportamiento y tradiciones culturales, baja autoestima y sentido de valor propio en la sociedad, y trabajos de mala calidad. Estos factores a menudo están relacionados con las altas desigualdades socioeconómicas dentro de las sociedades, que son lideradas por políticas estructurales que descartan la idea de equilibrar las oportunidades y las condiciones de vida entre los grupos socioeconómicos (9). Existen estudios en Chile que sugieren el fuerte efecto de la desigualdad del ingreso en el acceso a la atención médica y el estado de salud auto-reportado en la población chilena e inmigrante (10,11).

En términos de estado migratorio internacional, muchos migrantes experimentan estrés, que a su vez afecta su salud mental (12) y física a lo largo del tiempo (13) a través de procesos de exclusión social, discriminación, pobreza y entornos ocupacionales de baja calidad. Esto ocurre a pesar del “efecto migratorio saludable” observado entre los migrantes internacionales recién llegados y durante sus primeros años en el país

de acogida (14). Además, los inmigrantes de bajo estatus experimentan una peor condición de salud que los migrantes acomodados y la población local (15). Existe evidencia significativa que respalda el hecho de que los migrantes internacionales de bajo estatus socioeconómico corren un alto riesgo de tener mala salud a nivel mundial. Por lo tanto, las circunstancias socioeconómicas pobres y la migración internacional deben considerarse más a fondo, especialmente cuando se unen.

Muchos países en el mundo apuntan a la protección social en salud, cobertura universal particular. Este objetivo a menudo es extremadamente difícil de cumplir y las soluciones intermedias tienden a ignorar el acceso a la salud de los migrantes, especialmente los migrantes internacionales (inmigrantes indocumentados más aún), así como las necesidades de salud particulares de esta población en cualquier país de acogida. A modo de ejemplo, la evidencia internacional respalda el hecho de que, a pesar de las individualidades, la salud mental sigue representando una gran carga para comunidades migrantes y deberían ser de interés para las partes interesadas en cualquier nación. Otra consideración urgente es la salud de los niños migrantes. En Chile, los niños migrantes que viven en la pobreza duplican a los niños locales que viven en la misma condición. La sobrepoblación es el mayor peligro para estos niños, que deben que compartir una habitación y una cama con sus padres, hermanos y otros parientes. La violencia doméstica, abusos, enfermedades infecciosas y otros, surgen de estos contextos con gran importancia, pero continúan siendo pasados por alto ya que los niños no tienen voz propia para abogar por sus derechos humanos y de salud (15). Los procesos de aculturación pueden explicar la asimilación de los estilos de vida y las conductas de salud de riesgo individual que los migrantes presentan después de unos años en el país de acogida, comenzando a fumar y beber más que en sus países de origen.

Existen varias iniciativas globales que requieren mayor consideración respecto al proceso de migración como una dimensión clave de la salud. Tales como, el Plan de acción mundial para la prevención y el control de las enfermedades no transmisibles (ENT) de la Organización Mundial de la Salud (OMS) 2013-20, que se centra en siete factores de riesgo principales: el uso nocivo del alcohol, el consumo de tabaco actual, la presión

arterial elevada, consumo de sal o sodio, actividad física insuficiente, diabetes y obesidad. Estos se conocen como los factores de riesgo 25 × 25, con el objetivo de reducir la mortalidad prematura por ENT en un 25% para 2025 (16). Este plan es extremadamente relevante y urgente para la salud de la población en la mayoría de los países, ya que podría reducir significativamente la muerte prematura y promover el crecimiento económico, desarrollo humano y bienestar. Sin embargo, necesita más atención a la migración internacional como un factor de riesgo clave adicional para la salud humana. Lo mismo puede observarse en otras iniciativas, que lamentablemente pasan por alto o subestiman el profundo efecto del proceso de migración en relación a los procesos de salud mundiales e indicadores de salud.

La salud de todos los migrantes es un asunto urgente. Los gobiernos se enfrentan al desafío de integrar las necesidades de salud de los migrantes en los planes, políticas y estrategias nacionales en todos los sectores, respondiendo al llamado de “no dejar a nadie atrás” y alcanzar la Cobertura Universal de Salud, establecida por los Objetivos de Desarrollo Sostenible 2030. La salud está ampliamente protegida al cuidar todos los aspectos de la vida de las personas. La salud, como reflejo de la justicia social, debe ser explícita en todas las políticas, tanto para las poblaciones locales como para los migrantes.

Agradecimientos:

Fondecyt 11130042, Gobierno de Chile.

Referencias Bibliográficas

1. Andrews PW, Ben-David U, Benvenisty N, Coffey P, Eggen K, Siriwardhana C, Wickramage K. Mental health of migrants in low-skilled work and the families they leave behind. *The Lancet Psychiatry*. 2016; 3(2): 194-5.
2. IOM. Global migration trends: an overview. Geneva: Migration Research Division, International Organization for Migration; 2014.
3. Cabieses B, Tunstall H, Pickett KE, Gideon J. Changing patterns of migration in Latin America: how can research develop intelligence for public health? *Revista panamericana de salud pública = Pan American journal of public health*. 2013; 34(1): 68-74.
4. Departamento de Extranjería y Migración. Informe anual. In: Interior Md, editor. Santiago: Gobierno de Chile; 2015.
5. Cabieses B, Bernaldes M, van der Laet C. Health for all migrants in Latin America and the Caribbean. *The Lancet Psychiatry*. 2016;3(5):402. Epub 2016/05/09.
6. Cabieses B, Tunstall H, Pickett KE, Gideon J. Understanding differences in access and use of healthcare between international immigrants to Chile and the Chilean-born: a repeated cross-sectional population-based study in Chile. *International journal for equity in health*. 2012; 11: 68.

7. Cabieses B, Tunstall H, Pickett KE. What are the living conditions and health status of those who don't report their migration status? A population-based study in Chile. *BMC Public Health*. 2012; 12: 1013.
8. Stringhini S, Carmeli C, Jokela M, Avendano M, Muennig P, Guida F, et al. Socioeconomic status and the 25 x 25 risk factors as determinants of premature mortality: a multicohort study and meta-analysis of 1.7 million men and women. *Lancet*. 2017. Epub 2017/02/06.
9. Pickett KE, Wilkinson RG. Income inequality and health: a causal review. *Soc Sci Med*. 2015;128:316-26. Epub 2015/01/13.
10. Cabieses B, Cookson R, Espinoza M, Santorelli G, Delgado I (2015). Did socioeconomic inequality in self-reported health in Chile fall after the equity-based healthcare reform of 2005? A concentration index decomposition analysis" *Plos One Sep 29;10(9):e0138227*
11. Pedrero V, Oyarte M, Cabieses B, Zitko P. (2016). Structural equation modeling with latent variables to study the relationship between health status, access to healthcare and socioeconomic status in Chile. *Int J Epid Comm H*. 70(Suppl 1):A93.1-A93
12. Mindlis I, Boffetta P. Mood disorders in first- and second-generation immigrants: systematic review and meta-analysis. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 2017. Epub 2017/01/11.
13. De Maio FG. Immigration as pathogenic: a systematic review of the health of immigrants to Canada. *International journal for equity in health*. 2010;9:27. Epub 2010/11/26.
14. Vang ZM, Sigouin J, Flenon A, Gagnon A. Are immigrants healthier than native-born Canadians? A systematic review of the healthy immigrant effect in Canada. *Ethnicity & health*. 2016:1-33. Epub 2016/11/05.
15. Cabieses B, Bernales M, McIntyre A. La migración internacional como determinante social de la salud en Chile: evidencia y propuestas para políticas públicas. Santiago: UDD; 2017. Available at: http://www.udd.cl/dircom/pdfs/Libro_La_migracion_internacional.pdf
16. World Health Organization. Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. . Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2013.

Interculturalidad en salud de acuerdo a prácticas de medicinas indígenas y complementarias, y su introducción en el sistema de Salud Pública en Chile: Hallazgos de un estudio etnográfico

Alexandra Obach^{1a}, Báltica Cabieses^{2b}, Margarita Bernales^{3c}

1. ICIM, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

2. ICIM, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile. Visiting Research Fellow, Department of Health Sciences, University of York.

3. ICIM, Facultad de Medicina, Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

a Antropóloga Social, PhD; b Enfermera, Epidemióloga Social, PhD. c Psicóloga, PhD

Correspondencia a: Margarita Bernales, margaritabernales@udd.cl

Abstract

Objectives: To analyze the process of incorporation of non-allopathic therapies in the public health system at the primary and hospital care level in the city of Santiago de Chile, exploring the cultural, social and political implications that this phenomenon entails both at the level of individuals and in the health institutions.

Materials and methods: Multi-located ethnographic qualitative study that explored the introduction of indigenous medicine and complementary and alternative medicine (CAM) in public health facilities in the city of Santiago. The techniques of data collection used were semi-structured interviews (n=55) and participant observation. Thematic analysis was carried out.

Results: Three main thematic axes are observed: the use of non-allopathic therapies as a mechanism of resistance to biomedicine; users of non-allopathic therapies from a gender perspective, since women are the ones who report frequently moving between different therapies; and the introduction of non-allopathic therapies in public health institutions in a context of great interest of the public health system to incorporate non-allopathic therapies.

Discussion: This study recognizes the growing search for other forms of healing in Chile, beyond the public health system (a concept defined in this study as a “society of tandem”). This requires greater understanding and institutional consideration due to its possible effects in public health. These findings could inform new ways of defining and implementing intercultural health in Chile.

Key words: Health systems; complementary therapies; medicine, traditional; interculturality

Resumen

Objetivos: Analizar el proceso de incorporación de terapéuticas no alópatas en el sistema de salud público a nivel de atención primaria y hospitalario en la ciudad de Santiago de Chile, explorando las implicancias culturales, sociales y políticas que este fenómeno conlleva tanto en el plano de los individuos como en el de las instituciones de salud.

Materiales y métodos: Estudio cualitativo etnográfico multi-situado, que indagó desde dicho paradigma la introducción de medicinas indígenas, y alternativas y complementarias (MAC) en establecimientos públicos de salud de la ciudad de Santiago. Se utilizaron las técnicas de entrevistas semi-estructuradas (n=55) y de observación participante. Se realizó análisis temático.

Resultados: Se observan tres ejes temáticos principales: el uso de terapias no alópatas como mecanismo de resistencia a la biomedicina por parte de usuarios/as; usuarios/as de terapias no alópatas desde una perspectiva de género toda vez que las mujeres son quienes reportan transitar con frecuencia entre distintas terapias; y la introducción de terapéuticas no alópatas en instituciones públicas de salud en un contexto de gran interés por parte del sistema público de salud por incorporar terapias no alópatas.

Discusión: Se reconoce la creciente búsqueda por parte de las personas por otras terapias o formas de sanar en Chile, proceso definido en este estudio como una “sociedad del tanteo”. Dicho fenómeno requiere de mayor comprensión y consideración institucional por sus posibles efectos en salud pública. Estos hallazgos podrían informar nuevas formas de definir e implementar la salud intercultural en Chile.

Palabras clave: Sistemas de salud; terapias complementarias; medicina tradicional; interculturalidad

Introducción

Una de las áreas de la interculturalidad con mayor desarrollo en América Latina en las últimas décadas ha sido la de la salud intercultural, concepto que hace referencia a un conjunto de acciones y políticas que tienden tanto a visibilizar e incorporar la cultura del usuario en el proceso de atención de salud, como a generar una comunicación y diálogo entre personas pertenecientes a distintas culturas (1). En América Latina la mayor parte de las estrategias de salud intercultural implementadas hasta la fecha han estado centradas en la relación entre los pueblos originarios y la sociedad mestiza, y responden a razones históricas, sociopolíticas y epidemiológicas particulares de cada contexto. Esto ha tenido como consecuencia el desarrollo de acciones y políticas que consideran la diversidad solo desde las variables étnico-culturales de la población indígena en el proceso de atención de salud (2), dejando de lado una serie de prácticas que los sujetos despliegan para enfrentar los procesos de salud y enfermedad, independiente de su etnia, y que forman parte de las culturas sanitarias de las sociedades (3). Junto con lo anterior, una limitada reflexión respecto a las implicancias en salud poblacional de los enfoques desde los cuales se han desarrollado las iniciativas de salud intercultural, las cuales en muchos casos reproducen las relaciones de dominación y de colonización propias de la región (4,5).

Dado este panorama, las políticas y programas de salud intercultural instalados tanto en América Latina, y en Chile en particular, responden en forma limitada a las prácticas que los sujetos están desplegando en la actualidad en torno al cuidado de la salud (5-7), las cuales en general funcionan al margen del sistema oficial de salud, y tienen que ver tanto con aspectos propios de las culturas locales, como también con movimientos globales tales como la migración o acceso a medios de comunicación de masas (8). A partir de estas manifestaciones sociales, el sistema de salud está introduciendo algunas de estas prácticas dentro de su quehacer (9), por medio de programas de atención que si bien no son masivos, dan cuenta de ciertas transformaciones en la cultura biomédica local (7). Todos estos fenómenos están enriqueciendo y ampliando el pluralismo médico, término que hace referencia al uso potencial que la mayoría de la población hace de varias

formas de atención no sólo para diferentes problemas, sino para un mismo problema de salud (9). Esto implica que una persona puede manejar una amplia gama de modelos explicativos de la salud y el cuerpo, pudiendo coexistir varias interpretaciones dentro de un mismo sujeto o grupo social (10,11). Si bien históricamente el *pluralismo médico*, tanto en la región como en el país, comprendía básicamente a las medicinas indígenas (de los pueblos originarios), las populares (aquella que nace del encuentro entre las medicinas indígenas y la protomedicina traída por los conquistadores) y la biomedicina (medicina científica occidental considerada como el sistema médico oficial en gran parte del mundo) (12), hoy el abanico se extiende incluyendo nuevas opciones terapéuticas como las Medicinas Alternativas y Complementarias (MAC) (13-15), las que provienen de acervos culturales ajenos a los tradicionales de la región y el país. Bajo esta denominación se agrupan una serie de prácticas terapéuticas de diversos orígenes y procedencias, especialmente de tradiciones orientales. Con esto, se introducen en la cultura sanitaria local elementos provenientes de otras latitudes, produciendo con ello una síntesis entre lo global y local en los ámbitos de la salud, y ampliando el itinerario terapéutico de los sujetos.

En Chile este tema ha adquirido cierta visibilidad en el último tiempo, pero con escasa investigación asociada. Se estimó el año 2012 que el 55% de la población ha utilizado o utiliza MAC, siendo este uso diferenciado según sexo, edad y nivel socioeconómico (16). Esta introducción ha llevado a enriquecer la cultura sanitaria del país, así como a plantear el desafío de complejizar las definiciones en torno a la salud intercultural. En este sentido, se entiende que la diversidad cultural en salud traspasa las fronteras de lo indígena, y se inserta en un marco global caracterizado por la fluidez y la interconexión de la información y las prácticas sociales (17). En este marco, la investigación que se presenta tuvo como objetivo indagar acerca del proceso de incorporación de terapéuticas no alópatas (tanto de medicinas indígenas como de MAC) al interior del sistema de salud público en Chile, explorando las implicancias culturales, sociales y políticas que este fenómeno conlleva tanto en el plano de los individuos como en el de las instituciones de salud. La pertinencia de esta investigación radica en que no existen mayores estudios nacionales al respecto desde las ciencias sociales y la

salud pública. Se privilegió una mirada cualitativa ya que al ser un estudio exploratorio, interesaba indagar en la percepción de los diversos actores involucrados respecto al fenómeno.

Materiales y Métodos

Enfoque metodológico

La investigación se llevó a cabo desde el paradigma cualitativo, el cual busca indagar en cómo las personas dan sentido a su entorno social y de qué manera lo interpretan (18). Metodológicamente se realizó a través de la etnografía, la cual observa y describe las prácticas culturales de grupos sociales (19). Para efectos de la investigación se realizó etnografía multi-situada, con el fin de incluir de forma paralela múltiples escenarios sociales que permitieran mostrar la simultaneidad de los procesos involucrados en el fenómeno de estudio (20). El trabajo de campo se llevó a cabo durante los años 2007 y 2008 abarcando tanto el nivel de atención primaria en salud, como hospitales y comunidades, con el fin de lograr una aproximación a las complejidades que cada uno de estos escenarios presenta a la hora de implementar programas en esta línea.

Participantes

Se constituyó de acuerdo a criterios prácticos y de factibilidad. La muestra final de la investigación fue de 55 participantes, con la cual se logró la saturación de contenidos temáticos (21). Los sujetos fueron reclutados en los contextos abordados en el sistema público de atención de salud -el cual fue seleccionado ya que es el que tiene mayor cobertura a nivel nacional-, utilizando la técnica de bola de nieve de acuerdo a los criterios de inclusión utilizados.

Técnicas de recolección de información

Observación participante en los siguientes contextos:

1) Programa Especial de Salud y Pueblos Indígenas implementados en Atención Primaria en tres comunas del sector occidente de la Región Metropolitana (RM); 2) Programa de medicinas alternativas y complementarias, y de salud intercultural, de un hospital público del sector central de la RM; 3) Programa de Salud Integral de un hospital público del sector norte de la RM; 4) Comunidad mapuche ubicada en la IX re-

gión de Chile, donde se realizó observación participante de un *nguillatun*, principal rito religioso del pueblo mapuche (22).

Entrevistas semi-estructuradas a distintos actores sociales involucrados en la temática: médicos, autoridades de salud, usuarios y terapeutas de medicina indígena (machi (22,23), lawentuchefe (23), y otros agentes informales) y terapeutas de MAC. El total de entrevistas semi-estructuradas fue de 55.

Tabla 1. Resumen entrevistas semi-estructuradas

| Contextos | Autoridades de salud | Equipos de salud | Agentes medicina mapuche | Terapeutas MAC | Usuarios | Total |
|---|----------------------|------------------|--------------------------|----------------|-----------|-----------|
| Atención Primaria en 3 comunas sector occidente de RM | 2 | 6 | 5 | | 11 | 24 |
| Hospital Público zona centro de RM | 1 | 3 | 1 | 2 | 8 | 15 |
| Hospital Público zona norte de RM | 1 | 3 | | 4 | 8 | 16 |
| Total | 4 | 12 | 6 | 6 | 27 | 55 |

Análisis

Toda la información se convirtió en material escrito. Las notas de campo y las entrevistas fueron transcritas palabra por palabra y ordenadas cronológicamente. El material fue analizado utilizando la estrategia de análisis temático, método de análisis cualitativo que permite identificar y analizar patrones temáticos a partir de los datos recolectados (21).

Criterios de rigurosidad

Para garantizar la credibilidad y confiabilidad de esta investigación se consideraron los siguientes criterios de rigurosidad (21): (i) Triangulación de método (entrevistas semi-estructuradas y observación participante) y de participantes; (ii) Audit Trail, a través de la creación de un diario de campo donde se registraron las ideas y experiencias del equipo de investigación, material fundamental para el análisis y proceso de la escritura; (iii) Revisión de Pares, a través del Comité Académico del Programa de Doctorado en Antropología Social y Cultural de la Universidad de Barcelona.

Criterios éticos

Para el análisis de las implicancias éticas de este proyecto, se consideraron los siete requerimientos pro-

puestos por Emanuel, Wendler y Grady (24) para la realización de investigación en el ámbito clínico. La propuesta fue aprobada por el Comité de Doctorado en Antropología Social y Cultural de la Universidad de Barcelona.

Resultados

Los principales resultados de esta investigación, realizada en los años 2007 y 2008, si bien aportan a la reflexión y discusión de la temática, no representan la situación actual del fenómeno. Estos resultados han sido ordenados en torno a tres ejes: uso de terapias no alópatas como mecanismo de resistencia a la biomedicina, usuarios/as de terapias no alópatas desde una perspectiva de género y la introducción de terapéuticas no alópatas en instituciones públicas de salud.

Uso de terapias no alópatas como mecanismo de resistencia a la biomedicina

Los sujetos usuarios de las diversas terapéuticas abordadas por el estudio reportan un interés creciente por buscar opciones de salud no alópatas, principalmente ya que perciben que la biomedicina no les está brindando la mejoría esperada. Los sujetos dicen sentirse vulnerables y desprotegidos en medio de los riesgos que acechan, riesgos percibidos como consecuencias derivadas principalmente del desarrollo biotecnológico e industrial del mundo actual. En este marco, las personas perciben a las prácticas biomédicas como fuente de riesgo. Frente a este temor buscan otras alternativas terapéuticas, sin hacer mayor diferenciación entre ellas. A estas opciones las califican de manera general como “medicina natural” ya que dicen que representan alternativas no farmacológicas para tratar las enfermedades y, como han sido utilizadas por diversas culturas a través de los siglos, les dan confianza:

“La naturaleza qué le va a hacer de malo a una, por eso confía una” (Mujer, usuaria medicina mapuche).

“Yo confío en la medicina de los mapuche porque trabaja con la tierra y la tierra es santa, la madre tierra como le decimos, entonces yo pienso que aquí está la curación de la persona porque todo lo que sea de la madre tierra es bueno para la salud” (Hombre, usuarios medicina mapuche).

Cabe destacar la escasa diferenciación que los sujetos hacen entre la medicina mapuche y las MACs, especialmente las personas sin una identificación étnica. Ambas medicinas aparecen en el imaginario de las personas como opciones terapéuticas que califican como “sanas” versus la biomedicina que es significada como una medicina artificial y altamente medicalizada:

“Toda la gente acá del hospital llevan tanto tiempo tomando tanto antiinflamatorio, remedios, y siguen igual, entonces quieren buscar algo nuevo (...)o lo que me pasó a mi, yo no usaba lentes pero la cortisona me cortó la vista, entonces uno se da cuenta de esas cosas y por eso quiere buscar cosas naturales” (Mujer, usuaria MAC).

Más allá de la desconfianza que genera la biomedicina, las personas dicen otorgar gran valor al hecho de que sean las propias instituciones biomédicas las que ofrecen alternativas no alópatas de tratamiento, esto porque aun cuando existe una noción de riesgo respecto a la biomedicina, ésta se mantiene en la percepción de las personas como la medicina oficial y le confieren autoridad. De esta manera, se presenta una interesante paradoja ya que las personas confían a la vez que dudan del sistema biomédico, es decir, les acomoda que las terapéuticas no alópatas se acrediten al alero de una institucionalidad que perciben como riesgosa. Esto se puede apreciar tanto en los niveles de atención primaria, como hospitalarios y comunitarios abordados en la investigación.

Usuarios/as de terapias no alópatas desde una perspectiva de género

Desde una perspectiva de género es posible observar que las mujeres son quienes más reportan percibir efectos negativos de la denominada sobremedicalización de la biomedicina, no así los hombres quienes no dan mayor importancia a los asuntos vinculados con el cuidado de la salud:

“Ni me hable del consultorio porque yo perdí el oído por el consultorio, ahí no te hacen nada (...) quedé sorda de este oído, puro ruido, ruido, nunca más. No le tengo fe al consultorio” (Mujer, usuaria medicina mapuche).

Los hallazgos sugieren que las mujeres son quienes

más transitan entre terapias, sin cuestionarse su pertenencia identitaria para con ninguna de ellas. Ellas son quienes más utilizan los recursos de salud estudiados y, a la vez, quienes relatan ejercer con mayor soltura y fluidez un tránsito permanente entre diversas estrategias de salud:

“Yo voy a todas partes donde me puedo mejorar en cambio mi marido no porque no le interesa, no busca su mejoría como la busco yo que la busco en todas partes” (Mujer, usuaria MAC).

“Llegan más mujeres, mira para que un hombre vaya a consultar tiene que estar bien para el gato, hay mucha más conciencia de la necesidad de estar mejor o percibir los desequilibrios en la mujer” (Equipo salud, Hospital).

Uno de los principales motivos que reportan las mujeres para realizar este tránsito tiene que ver con una búsqueda de relaciones médico-paciente diferentes a aquella que ofrece la biomedicina, la que califican como fría y distante, y que potencia el desconcierto y la desconfianza para con la atención alópata:

“Siento que acá se respeta más a la persona, no se me trata como a una cosa, por eso me gusta que haya esto. (...) Aquí es distinto, tú eres persona. Esa es como la diferencia que siento yo. Que la hace sentir persona y la hace volver a uno mismo. Por eso me gusta” (Mujer, usuaria MAC).

La introducción de terapéuticas no alópatas en instituciones públicas de salud

Los resultados de la investigación dan cuenta del interés creciente que existe por parte de las instituciones públicas de salud por incorporar elementos de otras tradiciones terapéuticas:

“Uno siente que en este hospital hay más gente interesada en estas cosas, hay más gente desde los trabajadores y desde los médicos también que es un nicho que siempre ha costado tanto que entren estas cosas” (Equipo salud, Hospital).

Existe un interés por parte de la biomedicina por ampliar su oferta terapéutica y, con ello, dar respuestas a dolencias que en la actualidad no está siendo capaz de

entregar:

“Porque mi médico tratante, yo tengo una enfermedad reumática, él se dio por vencido, llevaba ocho meses con licencia, no me mejoraba, estaba con las rodillas súper hinchadas, con un problema de gota también, súper complicada, entonces me dijo sabes, es hora que tú busques alternativas y las alternativas que nos gustaría que vieras son las abejas, y me dijo en el hospital está la doctora D, por qué no la vas a ver, y llegué donde la doctora D y me dijo que estaban haciendo apiterapia acá” (Mujer, usuaria MAC).

Dicha incorporación conlleva en muchos casos una adecuación de las terapéuticas no alópatas a la lógica biomédica. Ejemplo de esto son las exigencias que ponen algunas instituciones biomédicas a las terapéuticas no alópatas para que se acomoden a los espacios, tiempos y sistemas de medición de eficacia de la medicina alópata:

“(...) las mayores dificultades es que no conocemos tanto de esto no más, y ahí hay harta ignorancia de cómo uno lo instala, porque uno quiere aplicar los mismos moldes como instala otros proyectos, con esos mismos factores, evaluaciones, indicadores” (Autoridad salud).

Discusión

La interculturalidad en salud analizada desde las prácticas de las personas se construye desde una lógica que denominamos como la de una sociedad del tanteo en los ámbitos de la salud. Este concepto, el cual se acuña a partir de los resultados de la investigación, hace referencia al hecho que en la actualidad los sujetos prueban diversas terapias de salud sin con ello poner en juego pertenencias. Las personas no se quedan atados a una identidad específica, sino que circulan por diversos universos de significado sin por ello sentirse en contradicción. De este modo, en estas prácticas más que una búsqueda por una identidad específica (por ejemplo, la indígena), lo que los sujetos persiguen son respuestas frente al panorama incierto y riesgoso que representa el mundo actual, y que perciben también representa la biomedicina. Esto coincide con lo expuesto por diversos autores que sostienen que las personas buscan,

a través de diversas estrategias terapéuticas, expandir sus estrategias de cuidado de la salud más allá de las fronteras de la medicina convencional (9,10,25,26). En este escenario, tanto los usuarios como los operadores de atención de salud están exigiendo la revitalización de los servicios de salud y haciendo hincapié en una atención individualizada y más centrada en la persona, elementos centrales en las terapias no alópatas (27).

De acuerdo a los hallazgos de la investigación se puede decir que la sociedad del tanteo en salud se construye como un recurso que nace desde las personas para agenciar la propia salud. Eso sí, resulta interesante analizar la manera en que el sistema biomédico se incorpora dentro de la lógica del tanteo en salud, y la forma en que pone a disposición de las personas una amplia variedad de tratamientos y productos de salud, lo cual abarca un extenso espectro de posibilidades terapéuticas. Además, cabe destacar el hecho que las personas valoran el que la biomedicina incorpore estos recursos. Esto coincide con lo que sucede en otras partes del mundo. En Suiza, por ejemplo, alrededor de tres cuartos de los profesionales de atención primaria practican las MCA o derivan a sus pacientes a terapias de MCA (28). En el Reino Unido se han establecido diversas recomendaciones para políticas públicas que apuntan hacia el desarrollo de un marco que permita el acceso de los pacientes a las MCA, específicamente en atención primaria (29).

Si bien se puede suponer que este fenómeno democratiza el acceso a la salud y visibiliza la diversidad cultural del país, también puede ser leído como una apropiación por parte de la biomedicina de otros saberes terapéuticos en un momento de gran demanda por este tipo de estrategias de salud. Esta mirada crítica respecto a la introducción de terapéuticas no alópatas dentro del quehacer biomédico reconoce de todos modos que las iniciativas llevadas a cabo por el Estado representan interesantes ejemplos de apertura, democratización y equidad del aparato estatal en el campo de la salud al incluir las diferencias y generar programas e iniciativas de incorporación de tradiciones terapéuticas indígenas. Pero también representan nuevas estrategias de control y dominio sobre los cuerpos humanos, principalmente de los cuerpos femeninos ya que son ellas quienes más resisten al sistema biomédico y generan mayores prácticas de tanteo en salud. Esto permite ob-

servar que la variable género juega un rol fundamental en la temática abordada (30-33), ya que las mujeres son quienes más utilizan los recursos de salud estudiados y, a la vez, son ellas quienes relatan ejercer con mayor soltura y fluidez un tránsito permanente entre diversas estrategias de salud. Una de las razones para explicar este fenómeno puede ser el histórico vínculo que las mujeres han establecido con los ámbitos de la salud, al estar éstos asociados a los espacios privados de la cultura, por ende, a los espacios femeninos. Al estar históricamente las mujeres vinculadas a los ámbitos de la salud, parecieran ser más proclives a experimentar con nuevas alternativas en este campo siendo capaces de traspasar las fronteras de lo local para incorporar dentro de sus saberes prácticos y conocimientos que vienen de lo global.

La investigación ha buscado abrir la discusión en torno a la definición y los alcances de la salud intercultural, y pone el énfasis en la necesidad de observar tanto las prácticas de los sujetos así como de las instituciones para comprender los significados que la diversidad en salud está teniendo en la actualidad, y la manera en que lo global se funde con lo local para dar como resultado productos terapéuticos nuevos, originales, cuyos alcances tanto terapéuticos como sociales requieren ser analizados en el marco de la Salud Pública.

Existen varias implicancias de este estudio para la práctica en salud. Destacamos la importancia de hacer diagnóstico de sistema de salud en Chile sobre este tema, que es dinámico en el tiempo, actualizar estudios de prevalencia de prácticas reales nacionales y locales en torno a los usos y significados que medicinas indígenas y complementarias tiene tanto para usuarios como para las instituciones de salud, y por último avanzar en marcos conceptuales basados en evidencia mundial y pertinencia cultural para Chile desde la autoridad sanitaria, que permitan determinar adecuados indicadores de monitoreo de necesidad, uso y efectividad. Futuros estudios podrían apoyar en la urgente necesidad en Chile y la región de vincular en forma efectiva y no dogmática los diferentes sistemas médicos, incluido el tema emergente de migrantes, para un enfoque renovado de interculturalidad y actualizado de interculturalidad en salud.

Referencias Bibliográficas

1. Alarcón AM, Vidal A, Neira Jaime. 2003. Salud intercultural: elementos para la construcción de sus bases conceptuales. *Revista Médica de Chile*; 131: 1061-1065.
2. Alarcón A., Astudillo P, Barrios S, Rivas E. 2004. Política de salud intercultural: perspectiva de usuarios mapuches y equipos de salud en la IX región, Chile. *Revista Médica de Chile*. 2004; 132: 1109-1114.
3. Haro J. 2000. Cuidados profanos: una dimensión ambigua en la atención de la salud. En: Perdiguero, Comelles, editores. *Medicina y Cultura*. Barcelona: Edicions Bellaterra: 101-165.
4. Boccara G. 2007. Etnogubernamentalidad. La formación del campo de la salud intercultural en Chile. *Chungará, Revista de Antropología Chilena*; 39 (2): 185-207.
5. Walsh C. 2010. Interculturalidad crítica y educación intercultural. En: Viaña, Tapia, Walsh, editores. *Construyendo interculturalidad crítica*. Instituto Internacional de Integración. La Paz: Convenio Andrés Bello.
6. Perdiguero, E. 2009. Sobre el pluralismo asistencial. En: Comelles, Martorell, Bernal, editores. *Enfermería y Antropología*. Barcelona: Icaria; 113-137.
7. Comelles J. 2004. El regreso de las culturas. Diversidad y práctica médica en el siglo XXI. En Fernández G, coordinador. *Salud e Interculturalidad en América Latina*. Quito: Abya Yala: 31-52.
8. Larrea C, Martínez A. 2006. Antropología Médica y políticas transnacionales. Tendencias globales y experiencias locales. *Quaderns de l'Institut Català d'Antropologia. Sèrie Monogràfics 22*. Barcelona: Editorial UOC.
9. Menéndez E. 2004. Modelos de atención de los padecimientos: de exclusiones teóricas y articulaciones prácticas. En: Spinelli, compilador. *Salud Colectiva*. Buenos Aires: Lugar Editorial: 11-47.
10. Blair O'connor B. 1995. *Healing traditions. Alternative medicine and health professions*. Philadelphia: University of Pennsylvania Press.
11. Johannessen H, Lázár I. 2006. *Multiple Medical Realities. Patients and Healers in Biomedical, Alternative and Traditional Medicine*. Oxford: Bergham Books.
12. Citarella L. 2000. *Medicina y culturas en la Araucanía*. Santiago: Editorial Sudamericana.
13. Ernst, E. Surveys of CAM usage. *International Journal of Clinical Practice*, 66: 915-916. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2012.03002.x
14. Eisenberg D, David Rt, Ettner SI. 2001. Complementary and Alternative Medicine-An Annals Series. *Annals of International Medicine*: 135-208.
15. Calderón D, Rojas R. 2008. *Medicinas alternativas. Avances en el bienestar y calidad de vida*. Santiago: Editorial Renacimiento.
16. MINSAL. 2012. Estudio sobre conocimiento, utilización y grado de satisfacción de la población chilena en relación a las Medicinas Complementarias Alternativas. Subsecretaría de Salud Pública, División de Políticas Públicas Saludables y Promoción. Santiago: Gobierno de Chile.
17. Bauman S. 2002. *Modernidad líquida*. Buenos Aires: Fondo de Cultura Económica.
18. Creswell J. 2014. *Research Design: Qualitative, Quantitative, and Mixed Methods Approaches*. 4 ed. California: SAGE Publications.
19. Creswell J. 2013. *Qualitative Inquiry and Research Design*. London: Sage Publications.
20. Marcus G. 2001. Etnografía en/del sistema mundo. El surgimiento de la etnografía multilocal. *Revista Alteridades*; 11(22): 111-127.
21. Patton M. 2002. *Qualitative Research & Evaluation Methods*. Thousand Oaks, CA. Sage.
22. Montecino S. *Mitos de Chile*. 2003. Diccionario de seres, magias y encantos. Santiago: Editorial Sudamericana.
23. Bacigalupo AM. 2001. La voz del Kultrun en la modernidad. Tradición y cambio en la terapéutica de siete machi mapuche. Santiago: Ediciones Universidad Católica de Chile.
24. Emmanuel E, Wendler D, Grady C. 2000. What makes clinical research ethical? *Jama*; 283 (20): 2701-2711.
25. López Piñero, J.M. 2001. *Breve historia de la medicina*. Madrid: Alianza Editorial.
26. Lupton, D. 2000. *Medicine as culture: illness, disease and the body in western societies*. London: SAGE Publications.
27. Veziari et al. 2017. Barriers to conduct an application of research in complementary and alternative medicine: a systematic review. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 16:166. DOI: 10.1186/s12906-017-1660-0.
28. Busato, A. and Künzi, B. 2010. Differences in the quality of interpersonal care in complementary and conventional medicine. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10:63.
29. Maha, N. and Shaw, A. 2007. Academic doctors' view of complementary and alternative medicine (CAM) and its role within the NHS: an exploratory qualitative study. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 7:17. Doi: 10.1186/1472-6882-7-17.
30. Scott J. 1990. El género: una categoría útil para el análisis histórico. En: *Las mujeres en la Europa moderna y contemporánea*. Valencia: Institut d'Estudis Valencians:23-56.
31. Lamas M. 1999. Usos, dificultades y posibilidades de la categoría género. *Papeles de población*, julio-septiembre, número 021, Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México: 147-178.
32. Montecino S. 2003. Hacia una antropología del género en Chile. En: *Mujeres. Espejos y Fragmentos*. Santiago: Aconcagua.
33. Rohlf's I. 2003. Género y salud: diferencias y desigualdades. *Revista Quark: Ciencia, Medicina, Comunicación y Cultura*. N°27. Enero-Marzo. Barcelona: 36-40.

Estudio cualitativo para el diseño de APPAGALO, la primera aplicación móvil para dejar de fumar en mujeres chilenas

López C^{1,2}, Martínez-Gutiérrez P, Alcántara J⁴, Althausen C⁵, Véjar L⁶, Avila L⁷, Rojas M⁴, Bambs C^{1,2}

1. Departamento de Salud Pública, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
 2. Centro Avanzado de Enfermedades Crónicas (ACCDIS)-FONDAP 15130011. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
 3. Departamento de Medicina Familiar, Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
 4. CESFAM Madre Teresa de Calcuta. Red de Salud UC CHRISTUS. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile
 5. Centro Médico Alcántara y Centro Médico San Joaquín. Red de Salud UC CHRISTUS. Santiago, Chile
 6. Hospital Dr. Sótero del Río. Servicio de Salud Metropolitano Suroriental. Santiago, Chile
 7. Centro Regulador SAMU Metropolitano. Servicio de Salud Metropolitano Central. Santiago, Chile
- a) Lic. Psicología U de Chile, MSc Epidemiología Pontificia Universidad Católica de Chile
- Correspondencia a: Claudia Bambs, cbambs@uc.cl

Abstract

Background: Smoking in Chilean women has reached epidemic proportions. There are few strategies to support smoking cessation in the country. This study aimed to explore the perspectives of female smokers to be included in the design of the first mobile app to support quitting smoking in Chile.

Methods: We conducted focus groups with Chilean women between 18 and 44 years of age, smokers of ≥ 7 cigarettes per week, and who wanted to quit smoking. A semi structured interview guide was used to explore women's motivations, perspectives, and preferences in relation to the app. The data was recorded, transcribed verbatim and coded for thematic analysis under a phenomenological approach.

Results: Nine women from Puente Alto participated in three focus groups. Five central themes were identified: Patterns of cell phone use, internet and mobile applications; facilitators and barriers to intervention; characteristics of tobacco consumption and motivations to be addressed by the app; specific content to include in the app; women's preferences about app name, logo and format. The research team worked with experts in digital design and communication to integrate these concepts into the design of the app.

Conclusions: This study provided key information for the design of the first Chilean mobile application to support smoking cessation among women. It also illustrates the contribution of qualitative research in the design of health interventions adapted to the sociocultural reality and preferences of the target population.

Key words: Smoking cessation; telemedicine; cell phones; women; qualitative research; Chile

Introducción

El consumo de tabaco ha alcanzado cifras epidémicas en Chile, generando importantes pérdidas por enfermedad, muertes prematuras y altos costos para el sistema de salud (1,2). Si bien un reporte reciente muestra una disminución de la prevalencia de tabaquismo en la población chilena (30,1%) (3), el consumo en mujeres en edad fértil sigue liderando los rankings mundiales (4-6). Lo anterior constituye un problema de salud pública, no solo por las consecuencias reproductivas y sobre la salud de la mujer (7,8), sino por la influencia del tabaquismo materno sobre el inicio de la conducta en niños y adolescentes (9). Pese al progreso que ha tenido nuestro país en la implementación de la estrategia mundial de control de tabaquismo (5,10), el apoyo a la cesación tabáquica sigue siendo la medida con menor avance, lo que se traduce en escasez de recursos para dejar de fumar más allá de la consejería breve (5,11).

En este escenario emerge la Salud Móvil (mHealth) como una alternativa para generar estrategias de cesación tabáquica innovadoras y de bajo costo para el país (12). La experiencia internacional muestra que intervenciones basadas en mensajería de texto (SMS) logran duplicar la proporción de sujetos que dejan de fumar (13-16). Por otra parte, el interés de los fumadores en recursos de telefonía móvil se refleja en las 780.000 aplicaciones móviles para dejar de fumar descargadas mensualmente en el mundo, la mayoría

de las cuales está en inglés y no tienen una validación científica ni sociocultural de resultados (17).

En Chile, el acceso a internet alcanzó a 13,1 millones de usuarios en 2015, con amplia penetración en todos los estratos socioeconómicos. Un 78% de los usuarios accede a internet a través de equipos móviles, mayoritariamente smartphones, y el uso de SMS es cada vez menos frecuente (18). Además del potencial para alcanzar grandes grupos de la población, las intervenciones de mHealth pueden ser escalables rápidamente a otros contextos y geografías, y pueden ser usadas de manera anónima y en cualquier tiempo y lugar (19, 20). Esto las hace especialmente atractivas como recursos de apoyo a la cesación tabáquica.

El propósito de este artículo es describir la inclusión de la perspectiva de mujeres chilenas fumadoras en el diseño de APPAGALO, la primera aplicación móvil para dejar de fumar en nuestro país.

Materiales y Métodos

Diseño del estudio

Estudio cualitativo para el diseño de una aplicación móvil (app) para dejar de fumar. La efectividad de la app será luego evaluada en un ensayo clínico aleatorizado (resultados a fines de 2018).

Población del estudio

Mujeres entre 18 y 44 años de la comuna de Puente Alto.

Instrumentos de recolección de información

La información se recolectó a través de grupos focales, los cuales se realizaron en el Centro de Salud Familiar Madre Teresa de Calcuta en Puente Alto, y tuvieron una duración aproximada de 120 minutos cada uno. Dos investigadoras (CL y CB) estuvieron presentes en todos los grupos focales y elaboraron notas de campo, que incluyeron el lenguaje no verbal observado. Se usó una guía semiestructurada de preguntas para explorar la perspectiva y preferencias de las mujeres con relación a la app, incluyendo: a. Patrones de uso de telefonía celular, internet y aplicaciones móviles; b. Facilitadores y barreras para la intervención; c. Características del consumo de tabaco y motivaciones a abordar por la app; d. Contenidos específicos para incluir en la app; e. Preferencias sobre nombre, logo y formato de la app. Además, las investigadoras estuvieron atentas a

la aparición de conceptos emergentes no considerados en la pauta guía de los grupos focales. Los grupos fueron grabados y luego transcritos literalmente para su codificación.

Muestreo y selección de participantes

La muestra de arranque se constituyó por conveniencia y consideró los mismos criterios que usará el ensayo clínico que posteriormente evaluará la efectividad de la app: mujeres de 18 a 44 años, fumadoras de ≥ 7 cigarrillos a la semana, con intención de dejar de fumar. Las mujeres fueron reclutadas mediante invitaciones y afiches colocados en el centro de salud. El muestreo y el análisis de resultados se realizó de manera simultánea e iterativa (21), considerando el cierre del muestreo una vez cumplido el objetivo de contar con información suficiente para incorporar la perspectiva de las mujeres al diseño de la app.

Plan de análisis de los datos

Se realizó un análisis temático desde un enfoque fenomenológico siguiendo las fases descritas por Braun y Clarke (22): 1. Familiarización con los datos, 2. Generación de categorías o códigos iniciales (método inductivo), 3. Búsqueda de temas, 4. Revisión de temas, 5. Definición y denominación de temas, y 6. Producción de informe.

Para asegurar el rigor metodológico, la interpretación de los datos fue contrastada periódicamente con los discursos literales de las participantes, se contó con triangulación en la perspectiva de las investigadoras que recolectaron datos y realizaron el análisis (psicología y medicina), y la información recogida se encuentra disponible para su revisión por otros investigadores (23). Aspectos éticos

El estudio adhirió a la Declaración de Helsinki y fue aprobado por los Comités de Ética del Servicio de Salud Metropolitano Suroriente y de la Pontificia Universidad Católica de Chile (ID proyecto 15-349). Las participantes firmaron el consentimiento informado y recibieron una compensación económica por concepto de movilización.

Resultados

Nueve mujeres fumadoras de Puente Alto (18-44

años) participaron en tres grupos focales. El análisis de los discursos permitió conocer sus perspectivas y preferencias en los temas centrales explorados. Los resultados corresponden a los consensos entre las mujeres y se presentan con citas textuales (C1 a la C43) en la Tabla 1.

Tres grupos focales fueron suficientes para cumplir con el objetivo de incorporar la perspectiva de las mujeres en el diseño de la app, lo cual definió el cierre del muestreo.

Patrones de uso de telefonía celular, internet y aplicaciones móviles

Las participantes describieron un uso funcional de los dispositivos móviles (celulares o tablets), destacando el uso de redes sociales para actividades escolares y contacto con la familia. Entre las más jóvenes se mencionó el uso de teléfonos celulares para jugar. Les llamó la atención y encontraron innovador el pensar en usar sus teléfonos para dejar de fumar (C1).

Refirieron que el sistema operativo más usado por ellas y su entorno es el sistema Android (C2), y que mayoritariamente acceden a internet a través del teléfono de sus maridos o en lugares con acceso a red wi-fi gratuita (C3,C4).

Facilitadores y barreras para la intervención

Entre los facilitadores de la intervención para dejar de fumar destacó la disposición de las mujeres para mantener la app en sus teléfonos durante todo el período del estudio, incluso si fuera necesario eliminar otras aplicaciones para generar espacio (C5).

Asimismo, hubo consenso en que no pensarían en desinstalar la app si fueran asignadas al grupo control, porque asumieron un compromiso de participación (C6,C7).

Dentro de las barreras de la intervención destacó que las mujeres mayores de 40 años describieron menor autonomía en el uso de aplicaciones móviles, la cual superan con ayuda de miembros de su familia (C8).

Características del consumo de tabaco y motivaciones a abordar por la app

Las mujeres entrevistadas identificaron sus rutinas y los gatillantes de la conducta de fumar, destacando

la ansiedad, el aburrimiento y la necesidad de un desahogo o recompensa (C9-12). También mencionaron elementos, espacios y situaciones sociales directamente asociados con el consumo de tabaco (C13-15).

Los relatos de las mujeres participantes reflejaron una baja percepción de autoeficacia en relación con dejar de fumar (C16-18). Dentro de las motivaciones para dejar de fumar mencionaron su salud y su familia (C19), y coincidieron en que la información sobre los daños que provoca el tabaco no genera un impacto en su motivación por dejar de fumar (C20).

Sugerencias sobre contenidos específicos para incluir en la app

Las participantes expresaron su expectativa de que la app les ayude a tomar acciones distintas frente a los estímulos habituales, como por ejemplo cuando están desocupadas, o cuando tienen problemas (C21,C22).

También coincidieron en que les gustaría que la app contenga un mecanismo de ayuda tipo botón de pánico que les permita obtener un refuerzo inmediato ante los deseos de fumar (C23). Asimismo, que les entregue información sobre el dinero gastado/ahorrado, y que les permita visualizar su objetivo o motivación personal, la cual podría ir cambiando a lo largo del proceso (C24,C25). En contraste, aclararon que no desearían recibir información general sobre temas de salud, sino solamente lo relacionado con dejar de fumar (C26).

El aspecto social y de interacción fue mencionado en todos los grupos, así como la posibilidad de llevar un registro del tiempo sin fumar y generar competencias entre las participantes (C27-29).

Preferencias sobre nombre, logo y formato de la app

Las participantes destacaron la importancia de que la app use un lenguaje cercano, coloquial y práctico (C30-32). Asimismo, enfatizaron que les gustaría que la app tenga un aspecto lúdico y simple, tanto en el diseño de la interfaz como en los contenidos (C33-37).

En relación con el nombre, logo y colores de la app, las mujeres evaluaron distintas propuestas, y coincidieron en señalar que deseaban que la app tuviera un nombre

Tabla 1. Citas ilustrativas de las motivaciones, perspectivas y preferencias de mujeres chilenas en relación a la app para dejar de fumar

| | |
|--|--|
| Patrones de uso de telefonía celular, internet y aplicaciones móviles | |
| C1 | "Nunca jamás en mi vida se me había ocurrido buscar (en el teléfono) cómo dejar de fumar" (GF1) |
| C2 | "El Android es más compatible, más transversal" (GF1) |
| C3 | "Yo voy a conectarme a la biblioteca a veces, porque yo no tengo plan, entonces, por ejemplo, tengo las redes sociales, y mi marido cuando me comparte internet" (GF1) |
| C4 | "Al internet tengo acceso solo con el teléfono de mi marido, no llega a Casas Viejas internet" (GF2) |
| Facilitadores y barreras para la intervención | |
| C5 | "Ahí uno tiene que priorizar y si yo sé que es para ayudarme, obvio que voy a borrar algo que no ocupo tanto" (GF1) |
| C6 | "Lo que pasa es que, si yo ya me comprometo a tener acceso a la aplicación durante 6 meses, no la voy a desinstalar (...) no nos influye en nada que la tengamos instalada tampoco" (GF2) |
| C7 | "Si fuera del grupo control (...) la mantendría, pero no la miraría mucho" (GF3) |
| C8 | "Suena (un mensaje en el teléfono) y le digo a mi hija 've lo que es', es tal cosa mamá', 'ah va, listo, contesta tal cosa', o sea es ella la que contesta" (GF2) |
| Características del consumo de tabaco y motivaciones a abordar por la app | |
| C9 | "(Fumo por) preocupaciones, ansiedad, ansiedad más que nada, las preocupaciones, la cabeza está dando vueltas todo el día" (GF2) |
| C10 | "Fumo hasta por aburrimiento, veo en la tele fumar y me paro y me fumo un cigarrillo. Cuando tengo problemas fumo más" (GF1) |
| C11 | "Yo fumo porque igual tengo una carga de cuatro hijos, tengo que hacer muchas cosas y es como un desahogo, un café, un cigarrillo... una estufa, el otro hay que mudarlo, el otro hay que llevarlo a la escuela, que tengo que hacer facturas, o sea, en el fondo me fumo casi una cajetilla diaria" (GF3) |
| C12 | "Yo creo que está asociado a una especie de recompensa...no 'pensai' (piensas), sino que 'dejai' (dejas) todo y te 'vai' (vas) a fumar el cigarrillo po (sic), porque es tu minuto feliz (risas)" (GF1) |
| C13 | "Cuando estoy con ella (amiga) nos fumamos todos los cigarrillos que tenemos (risas)" (GF1) |
| C14 | "Salgo al mismo lugar de siempre y me voy a fumar un cigarrillo" (GF1) |
| C15 | "La otra vez una amiga me mandó un WhatsApp con un café y un cigarrillo al lado y yo estaba desesperada" (GF2) |
| C16 | "Yo creo que las mujeres llevamos mucho peso encima, que el trabajo, que la casa, que los hijos, que esto que lo otro, entonces, es más carga que lleva la mujer...yo no conozco a ninguna mujer que haya dejado de fumar" (GF1) |
| C17 | "Sé que hace mal por lo que saben todos, que da cáncer, pero más que nada porque ya me enferma el olor en mi ropa, me enferma que esta parte se puso oscura en mi cara y no la tenía así, mis dientes van cambiando, todo eso, pero poco puedo dejar de fumar" (GF3) |
| C18 | "Voy al médico y me dice, 'pero es que usted tiene que ir primero al psicólogo, por su propia voluntad', pero es que lo he intentado, pero no puedo po (sic)" (GF3) |
| C19 | "La salud, te estás desgastando mucho (...) los niños en general me han dicho que deje de fumar, entonces ya como que les hago un martirio a ellos" (GF2) |

| | |
|--|---|
| C20 | "No sé, es que ya he visto tantas cosas, que el cigarrillo produce cáncer, que produce esto otro... o sea que fumo y me quito un día de vida, pero eso yo ya lo sé e igual fumo" (GF3) |
| Sugerencias sobre contenidos específicos para incluir en la app | |
| C21 | "Que reemplace tiempos muertos, porque si uno está ocupada no 'estai' (estás) fumando" (GF1) |
| C22 | "Uno fuma cuando tiene problemas, entonces al sentirse acompañada uno igual deja el cigarrillo un poco de lado" (GF1) |
| C23 | "Cuando uno deja algo, se pone ansiosa por lo que está dejando, ¿va a haber algún 'tip' o alguna cosa? (...) ¿como un botón de pánico, el látigo?" (GF2) |
| C24 | "(Me ayudaría) saber cuánto he gastado en cigarrillos... ¡yo calculo que me podría haber comprado un auto!" (GF1) |
| C25 | "Que tenga un objetivo personal (...) que pueda ir cambiando" (GF3) |
| C26 | "No me interesa que me manden recetas o cualquier mensaje...yo quiero dejar de fumar" (GF2) |
| C27 | "Ver quienes están participando, cómo les está yendo a ellos (...) dándonos entre nosotros 'tips'..." (GF3) |
| C28 | "Que haya un foro por si en algún momento puedo tener una inquietud" (GF2) |
| C29 | "Que haya como un temporizador (...) o una competencia" (GF3) |
| Preferencias sobre nombre, logo y formato de la app | |
| C30 | "Que (el lenguaje de la app) sea...personalizado, cercano, como que me conozca desde siempre (...) como la voz de la conciencia" (GF1) |
| C31 | "Las mujeres necesitamos cosas rápidas, didácticas" (GF2) |
| C32 | "Más que como científico...que sea cercano, porque ya...pese al miedo con el cambio de la cajetilla uno sigue fumando...tiene que ser algo más cercano" (GF1) |
| C33 | "Que sea simple, pero atragaa" (GF1) |
| C34 | "Que sea entretenido, práctico" (GF1) |
| C35 | "Que sea como 'juego'" (GF2) |
| C36 | "Siendo simple y entretenida llama la atención (...) más aparataje como que más aburre" (GF2) |
| C37 | "Si al final, el dejar de fumar no tiene por qué ser fome, no tiene por qué ser serio" (GF3) |
| C38 | "Si es para Chile, que el nombre sea en español" (GF2) |
| C39 | "Es uno de los problemas de las aplicaciones de playstore que están todas en inglés" (GF3) |
| C40 | "Yo creo que a mí lo único que me faltaría es dejar de fumar para ser una super mujer, como que sube la autoestima" (GF3) |
| C41 | "Me va a costar dejar de fumar, pero, una vez que lo haga voy a sentir el cambio, voy a estar más activa, me voy a cansar mucho menos y uno va a sentir el cambio, entonces yo creo que por ahí va el nombre, cambiar un switch, renacer, pero no tengo la palabra como exacta (GF1) |
| C42 | "Por ejemplo, cuando yo vengo a la matrona me dice 'te vas a morir porque si tú fumas tienes todas estas probabilidades, que el cáncer, que acá', y yo me voy y me fumo el cigarrillo porque no me hace sentido. Tiene que ser algo más cercano, porque siempre que te dicen que debes de fumar, uno más fuma; o usted nos dice 'no, no haga esto' y uno igual lo hace" (GF1) |
| C43 | "Esa imagen es más brusca, muy agresivo (...) Si, es más tradicional. Claro, es lo que más se usa porque quieren que te impacte y así de golpe dejes algo, y nunca lo vas a hacer" (GF3) |

GF1: grupo focal 1; GF2: grupo focal 2; GF3: grupo focal 3.

en español (C38,C39). También mencionaron que les gustaría que el logo del estudio reflejara conceptos como energía, libertad, autoestima y poder, los que asociaron con una imagen positiva o triunfadora de sí mismas (C40,C41). En contraposición, manifestaron su desaprobación a los mensajes centrados en los riesgos de fumar y a imágenes que percibieron como negativas o amenazantes (C42,C43).

En un proceso iterativo, el equipo investigador trabajó junto con expertos en diseño y marketing digital para definir el nombre del estudio: APPAGALO, que incorpora el prefijo app y alude a la acción de dejar de fumar de manera voluntaria. En paralelo, se desarrolló el logo que sugiere el escudo de una superheroína. Ver Figura 1. Asimismo, los contenidos específicos y el formato sugerido por las mujeres fueron incorporados en el diseño de la app y sus notificaciones.



Figura 1. Logo y nombre de la primera aplicación móvil chilena para apoyar la cesación tabáquica en la mujer.

Discusión

El presente estudio explora y describe la perspectiva de mujeres chilenas fumadoras en relación con el diseño de APPAGALO, la primera aplicación móvil para dejar de fumar en el país. A través de grupos focales con potenciales usuarias, se logró indagar sobre particularidades socioculturales de la población objetivo: lenguaje, motivaciones y preferencias de contenidos y formato de la app, lo cual constituyó un importante insumo para su diseño.

La incorporación de potenciales usuarias en etapas tempranas del diseño de una intervención de salud constituye un elemento de participación comunitaria que contribuye a la evaluación de la efectividad de la intervención y a la transferencia del conocimiento generado (24). De hecho, una revisión

de 2016 (16) destaca las limitaciones del uso directo de intervenciones de mHealth generadas fuera del contexto en que fueron creadas, especialmente si son utilizadas en países menos desarrollados.

La información aportada por las participantes fue clave para la toma de decisiones de diseño de la app. Por ejemplo, confirmó la decisión del equipo investigador de optar por el sistema operativo Android y de crear una app en lugar de una intervención basada en mensajería de texto (SMS).

Asimismo, las participantes entregaron información valiosa en cuanto a contenidos de la app. Uno de los conceptos más ilustrativos fue la incorporación de elementos de ludificación. Esto corresponde al uso de técnicas, elementos y dinámicas propias de los juegos y el ocio en actividades no recreativas con el fin de potenciar la motivación, reforzar la conducta u obtener un objetivo (25,26). Al respecto, el diseño de APPAGALO incluyó refuerzos en base a los propios logros de las mujeres, de forma lúdica y sencilla, como una calculadora de ahorro basada en el número de cigarrillos que se deja de consumir, y etiquetas de logro en base a una competencia consigo misma para ir “subiendo de nivel”, como en un juego.

Por otra parte, el reporte de las mujeres coincidió con la evidencia que señala que las intervenciones para dejar de fumar personalizadas tienen mejores resultados que las estandarizadas (17,27-32). Por lo anterior, se incluyeron en la app opciones de personalización, como el ingreso de una foto de perfil, la identificación de una motivación personal modificable por la usuaria, la elección de su propio “día D” para dejar de fumar y un sistema de registro de logros personales. Asimismo, se privilegió el rol de acompañamiento de la app en el proceso de dejar de fumar, poniendo énfasis en los refuerzos positivos, y se descartó el uso de conceptos e imágenes alusivas a los daños por tabaco. Además, en sintonía con las recomendaciones internacionales, se privilegió la simpleza, facilidad de uso y el contar con técnicas de entrenamiento conductual (17,33).

Adicionalmente, mediante los grupos se exploró la actitud de las participantes hacia aspectos del ensayo clínico aleatorizado que vendrá después. Por ejemplo, el equipo tenía interrogantes sobre qué estrategias

usar para evitar que las participantes del grupo control se desmotiven y desinstalen la aplicación, pero ellas no vieron esto como un problema y mencionaron que no desinstalarían la app control durante el estudio. Asimismo, la idea inicial de los investigadores de incluir otro tipo de mensajes de salud para incentivar la retención de participantes (como recetas saludables o ejercicios) fue desechada al considerar la posición de las mujeres al respecto. Todo esto ilustra la capacidad única de la investigación cualitativa de generar conocimiento donde otros métodos no son capaces de llegar (34).

En síntesis, APPAGALO se diferencia de las demás apps para dejar de fumar disponibles en el mundo (17), dado que ha sido diseñada en español, considera aspectos socioculturales relevantes para las mujeres chilenas, y se someterá a una evaluación científica de efectividad clínica. Otra fortaleza del estudio es el trabajo multidisciplinario. El equipo formado por médicos especialistas en cesación tabáquica, psicóloga, diseñadora, y expertos en comunicación digital trabajó coordinadamente para integrar la información obtenida en los grupos focales en el diseño de la app. Por lo anterior, tanto la metodología como los resultados presentados pueden servir de insumo para el desarrollo de otras intervenciones de mHealth en nuestro país.

Este estudio presenta limitaciones propias de la investigación cualitativa, como la imposibilidad de controlar completamente la influencia de actitudes y prejuicios derivados de la experiencia de los investigadores y que pueden afectar el proceso de recolección de información e interpretación de los datos. Sin embargo, se usaron varias técnicas de rigor metodológico: triangulación de perspectivas entre los investigadores, comparación constante contra las citas literales, y auditabilidad de los documentos de la investigación (23). Además, solo por participar voluntariamente en los grupos focales, es posible que las opiniones de estas mujeres representen a un grupo particularmente motivado por dejar de fumar, cuyos discursos pueden diferir de la población general de fumadoras chilenas. En conclusión, este estudio aportó información clave para el diseño de la primera aplicación móvil chilena para apoyar la cesación tabáquica en la mujer, e ilustra la contribución de la

investigación cualitativa en el diseño de intervenciones de salud adaptadas a la realidad sociocultural y preferencias de la población objetivo.

Agradecimientos:

A Javiera Sepúlveda, Claudio Navarro, y Jaime Acevedo, del equipo Viralizando por su dedicación en la incorporación de la perspectiva de las mujeres en el diseño de la app; a Gabriela Riveros de la agencia Brill por su aporte creativo en el diseño del logo, nombre y material de difusión del estudio. Al CESFAM Madre Teresa Calcuta de Puente Alto, por facilitar el espacio físico para el desarrollo de los grupos focales. A Valentina Ossa por la transcripción de los grupos focales. Al equipo de ayudantes del proyecto por su apoyo logístico en el desarrollo de esta investigación. Finalmente, gracias a cada una de las mujeres que participaron de manera altruista en los grupos focales, compartiendo sus experiencias, motivaciones y preferencias para el diseño de APPAGALO.

Referencias Bibliográficas

1. Bambs C, Valdivia G. Situación epidemiológica del tabaquismo en Chile. *Boletín del Hospital de Viña del Mar* 2015; 71(2): 61-66. Disponible en: http://fundacionlucassierra.cl/wp-content/files_mf/1450881410SITUACI%C3%93NEPIDEMIOL%C3%93GICA_DELTABAQUISMOENCHILE.pdf [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
2. Pichón-Rivière A, Bardach A, Caporale J, Alcaraz A, Augustovski F, Caccavo F, et al. Carga de Enfermedad atribuible al Tabaquismo en Chile. Documento Técnico IECS N° 8. Instituto de Efectividad Clínica y Sanitaria, Buenos Aires, Argentina. Abril de 2014. Disponible en: <http://desal.minsal.cl/wp-content/uploads/2013/10/Informe-de-Carga-del-Tabaquismo-en-Chile.pdf>. [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
3. División de Planificación Sanitaria. Departamento de Epidemiología Unidad de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles. Encuesta de Calidad de Vida y Salud (ENCAVI) 2015-2016. Disponible en: <http://web.minsal.cl/wp-content/uploads/2017/02/PRESENTACION-ENCAVI-2016-11.02.2017.pdf> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
4. Ministerio de Salud. Encuesta Nacional de Salud 2009-2010. Disponible en: <http://web.minsal.cl/portal/url/item/bcb03d7bc28b64dfe040010165012d23.p df>. [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
5. Eriksen M, Mackay J, Schluger N, Gomeshtapeh FI, Drope J. *The Tobacco Atlas*. 5th Edition. Disponible en: http://3pk43x313ggr4cy0lh3tctjh.wpengine.netdna-cdn.com/wpcontent/uploads/2015/03/TA5_2015_WEB.pdf. [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
6. Global Youth Tobacco Survey 2008. Encuesta Mundial de Tabaquismo en adolescentes. Disponible en: http://www.who.int/tobacco/mpower/2009/appendix_ix/en/. [Consultado el 02 agosto de 2017]
7. Cerda J, Bambs C, Vera C. Infant morbidity and mortality attributable to prenatal smoking in Chile. *Rev Panam Salud Publica*. 2017;41:e106
8. U.S. Department of Health and Human Services. *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General*. Atlanta: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014. Disponible en: <https://www.surgeongeneral.gov/library/reports/50-years-of-progress/index.html>. [Consultado el 31 de julio de 2017]
9. Puschel K, Thompson B, Olcay F, Ferreccio C. Predictive factors for smoking initiation and quitting among a cohort of Chilean women followed for 5.5

- years. *Rev Med Chile* 2009; 137(8): 1001-1009.
10. Biblioteca del Congreso Nacional de Chile. Promulgación del Convenio Marco De La Organización Mundial De La Salud Para El Control Del Tabaco. 2005. Disponible en: <https://www.leychile.cl/Navegar?idNorma=241852> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 11. Bambs C, Alcántara J. Capítulo Menos tabaco, más salud. Libro *Cómo vivir bien 100 años*. Ediciones CLAPES UC, Santiago, Chile, páginas 137-148. 2016
 12. World Health Organization. mHealth: New Horizons for Health through mobile technologies. 2nd Global Survey oneHealth. 2011. Disponible en: www.who.int/goe/publications/goe_mhealth_web.pdf [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 13. Rodgers A, Corbett T, Bramley D, Riddell T, Wills M, Lin RB et al. Do u smoke after txt? Results of a randomized trial of smoking cessation using mobile phone text messaging. *Tobacco Control* 2005; 14: 255-261
 14. Free C, Whittaker R, Knight R, Abramsky T, Rodgers A, Roberts IG. Txt2stop: a pilot randomized controlled trial of mobile phone-based smoking cessation support. *Tobacco Control* 2009; 18: 88-91
 15. Free C, Knight R, Robertson S, Whittaker R, Edwards P, Zhou W et al. Smoking cessation support delivered via mobile phone text messaging (txt2stop): a single-blind, randomised trial. *Lancet* 2011; 378 (9785): 49-55
 16. Whittaker R, McRobbie H, Bullen C, Rodgers A, Gu Y. Mobile phone-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Apr 10;4:CD006611. doi: 10.1002/14651858.CD006611.pub4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27060875>. [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 17. Abrams L, Westmaas L, Bontemps-Jones J, Ramani R, Mellerson J. A content analysis of popular smartphone apps for smoking cessation. *American journal of preventive medicine* 2013; 45(6): 732-736. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0749379713004790> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 18. Subsecretaría Telecomunicaciones. Accesos a Internet llegan a 13,1 millones y uso de smartphones sigue en alza según estadísticas de telecomunicaciones. 2016. Disponible en: <http://www.subtel.gob.cl/accesos-a-internet-llegan-a-131-millones-y-uso-de-smartphones-sigue-en-alza/> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 19. Kim, H, Bo X. Health literacy in the eHealth era: A systematic review of the literature. *Patient Education and Counseling* 2017; 100 (6): 1073-1082. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28174067> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 20. Milani RV, Franklin NC. The Role of Technology in Healthy Living Medicine. *Progress in Cardiovascular Diseases* 2017; 59(5): 487-491. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28189614> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 21. Crabtree BF, Miller WL. (Eds.). (1992). *Research methods for primary care*, Vol. 3. *Doing qualitative research*. Thousand Oaks, CA: Sage Publications. Disponible en: <http://psycnet.apa.org/record/1992-97742-000>. [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 22. Braun V, Clarke V. Using thematic analysis in psychology. *Qualitative research in psychology* 2006; 3(2): 77-101. Disponible en: <http://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1191/1478088706qp0630a> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 23. Mays N, Pope C. Qualitative research in health care: Assessing quality in qualitative research. *BMJ: British Medical Journal* 2000; 320(7226): 50-2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1117321/> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 24. Minkler, M., Wallerstein, N. (Eds.). *Community-based participatory research for health: From process to outcomes*. John Wiley & Sons. 2011
 25. Deterding, S., Khaled, R. N., Nacke, L. LE, Dixon, D. Gamification: Toward a Definition. In *CHI 2011 Gamification Workshop Proceedings*. Disponible en: <http://gamification-research.org/wp-content/uploads/2011/04/02-Deterding-Khaled-Nacke-Dixon.pdf> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 26. Romero H, Rojas E. La gamificación como participante en el desarrollo del B-learning: Su percepción en la Universidad Nacional, Sede Regional Branca. 2013. In *Proceedings of the Eleventh Latin American and Caribbean Conference for Engineering and Technology* (pp. 1-10). Disponible en: <http://www.laccei.org/LACCEI2013-Cancun/RefereedPapers/RP118.pdf> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 27. Taylor GMJ, Dalili MN, Semwal M, Civljak M, Sheikh A, Car J. Internet-based interventions for smoking cessation. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017, Issue 9. Art. No.: CD007078. DOI: 10.1002/14651858.CD007078.pub5. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/14651858.CD007078.pub5/abstract> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 28. Ghorai K, Akter S, Khatun F, Ray P. mHealth for Smoking Cessation Programs: A Systematic Review. *Journal of Personalized Medicine* [Internet]. MDPI AG; 2014;4(3):412-23. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jpm4030412> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 29. Haug S, Sannemann J, Meyer C, John U. Internet and mobile phone interventions to decrease alcohol consumption and to support smoking cessation in adolescents: a review. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))* 2012; 74: 160-177. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0052842/> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 30. Free C, Phillips G, Galli L, Watson L, Felix L, et al. The Effectiveness of Mobile-Health Technology-Based Health Behaviour Change or Disease Management Interventions for Health Care Consumers: A Systematic Review. *PLoS Med* 2013; 10(1): e1001362. Disponible en: <http://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1001362> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 31. Cole-Lewis H and Kershaw T. Text messaging as a tool for behavior change in disease prevention and management. *Epidemiologic reviews* 2010; 32(1): 56-69. doi: 10.1093/epirev/mxq004. Disponible en: <https://www.academic.oup.com/epirev/article/32/1/56/496582/Text-Messaging-as-a-Tool-for-Behavior-Change-in> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 32. Krishna S, Boren SA, Balas EA. Healthcare via cell phones: a systematic review. *Telemedicine and e-Health* 2009; 15(3): 231-40. doi:10.1089/tmj.2008.0099. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/24345055_Healthcare_via_Cell_P_hones_A_Systematic_Review [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 33. Ubhi HK, Kotz D, Michie S, van Schayck O, Sheard D, Selladurai et al. Comparative analysis of smoking cessation smartphone applications available in 2012 versus 2014. *Addictive behaviors* 2016; 58: 175-181. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0306460316300600> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]
 34. Pope C, Mays N. Reaching the parts other methods cannot reach: an introduction to qualitative methods in health and health services research. *BMJ: British Medical Journal* 1995; 311(6996): 42-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2550091/> [Consultado el 16 de septiembre de 2017]

Evaluación de la Vigilancia de Laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* proveniente de la Enfermedad Invasora en Chile: 2009-2014

Valenzuela, MT¹; Villegas, R²; Díaz, J²; Pidal, P²; Araya, P²; Canales, C²; Celis M², Hormazabal, JC²; Alarcón, P².

1. Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

2. Instituto de Salud Pública de Chile, Santiago, Chile.

Correspondencia a: Pedro Alarcón, palarcon@ispch.cl

Abstract

Introduction: This study consisted on researching the quality of the laboratory methods and the technical competence for the diagnosis of *Streptococcus pneumoniae* invasive disease, in three regions of Chile, which included 63% of the population: Metropolitana, Valparaíso and Biobío. **Material and Methods:** A structured and validated survey was applied to the 18 laboratories corresponding to these three regions, which included: a general background of the Health Service and the Microbiology Laboratory, number of cases of *Streptococcus pneumoniae* at the local service, number of samples of these cases that was referred to the National Reference Laboratory and how many of them were confirmed and serotyped. **Results:** The number of positive strains at the local service and the number and percentage of them that are received at the National Reference Laboratory fluctuated between 86.0% and 76.6%; a low percentage of contaminated samples was found, between 1.2% and 1.6%. There was a decrease of 50.4% of cases of pneumococcal invasive disease from 2009 (204 cases) to 2014 (101 cases); while the number of cases attended in Basic Pediatrics decreased significantly, reaching 72.6% between 2009 and 2014 (102 and 28 cases, respectively). **Conclusions:** The evaluation of the surveillance showed a high adherence of the laboratories to the technical standards. The percentage of samples contaminated from pediatric and adult services were below internationally accepted levels for hospitalized patients.

Palabras clave: Vigilancia de Laboratorio, Enfermedad Neumocócica Invasora, *Streptococcus pneumoniae*

Resumen

Introducción: Este estudio consistió en conocer la calidad

de los métodos de laboratorio y la competencia técnica para el diagnóstico de *Streptococcus pneumoniae* en ENI, en tres regiones de Chile, las que incluyen el 63% de la población: Metropolitana, Valparaíso y Biobío. **Materiales y métodos:** Se estructuró y validó una encuesta que se aplicó en terreno a los 18 laboratorios correspondientes a estas tres regiones, la que incluyó antecedentes generales del Establecimiento de salud y del laboratorio de Microbiología, datos sobre los casos de *Streptococcus pneumoniae* a nivel local, número de muestras de estos casos que fueron derivadas al Laboratorio de Referencia Nacional y cuantas de ellas fueron confirmadas y serotipificadas. **Resultados:** El número de cepas positivas en el nivel local y el número y porcentaje de ellas que se recibe en el Laboratorio de Referencia Nacional, fluctuó entre 86,0% y 76,6%; se evidenció que existe un bajo porcentaje de muestras que se contaminan en el nivel local. Se observó una disminución del 50,4% de casos de ENI entre los períodos 2009 (204 casos) al 2014 (101 casos); mientras que la cantidad de casos atendidos en Pediatría básica disminuyó de forma significativa, alcanzando el 72,6 % entre los años 2009 a 2014 (102 y 28 casos respectivamente). **Conclusiones:** La evaluación de la vigilancia demostró una alta adherencia de los laboratorios a las normas técnicas. El porcentaje de muestras contaminadas tanto en muestras pediátricas como de adultos, estuvo por debajo de lo aceptado internacionalmente en pacientes hospitalizados.

Introducción

El sistema de vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* aislados de Enfermedad Invasora (ENI), bajo responsabilidad del Instituto de Salud Pública de Chile (ISP) y con carácter obligatorio universal, presenta sus resultados a través de boletines que se encuentran disponibles en la página web de la institución (1). El

monitoreo y análisis de este sistema de vigilancia permite identificar los serotipos circulantes en la población, conocer los perfiles de resistencia antimicrobiana y reconocer oportunamente la aparición de serotipos de reemplazo. Dado el carácter pasivo de la notificación, se hace necesario una evaluación de su calidad, que permita detectar la subnotificación de cepas de *Streptococcus pneumoniae* proveniente de enfermedad invasora, así como analizar la capacidad de detección del agente en los centros asistenciales y laboratorios del país, lo que podría influir en la sensibilidad de dicha vigilancia.

En Chile, la única fuente de información sobre ENI es la que aporta el sistema de vigilancia de laboratorio, permitiendo una aproximación al conocimiento de la carga de enfermedad invasora por este agente bacteriano y los serotipos causantes; por otra parte en Enero del año 2011 se introdujo al Programa Nacional de Inmunizaciones la vacuna PCV 10 mediante un esquema inicial a los 2, 4, y 6 meses de edad, con un refuerzo a los 12 meses y posteriormente se aplicó con un nuevo esquema a los 2, 4 meses y un refuerzo a los 12 meses (2). Por las razones antes señaladas, es fundamental la evaluación y la calidad de la vigilancia de este agente, dado que permitirá medir el efecto de la vacunación contra *Streptococcus pneumoniae*, así como identificar las debilidades para realizar mejoras que fortalezcan este pilar de la vigilancia.

Objetivo General

Evaluar el sistema de vigilancia de laboratorio de *Streptococcus pneumoniae* en Chile, en el periodo 2009-2014 en tres regiones del país.

Materiales y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo, a partir de la revisión de los registros de laboratorio sobre muestras microbiológicas analizadas en los laboratorios de hospitales bases dependientes de 12 Servicios de Salud del país, correspondientes a las regiones de Valparaíso, Metropolitana y Biobío, durante el periodo 2009-2014. En el caso de la Región Metropolitana, se consideró dos laboratorios de Hospitales de alta complejidad por Servicio, por lo que el total de laboratorios analizados fue de 18.

Instrumento y Recolección de datos

Se aplicó un cuestionario estándar, presencial, a los 18 laboratorios de los hospitales bases de 12 Servicios de Salud que consideró 5 dimensiones: antecedentes generales del establecimiento, datos del hospital, datos generales del laboratorio de microbiología, datos sobre hemocultivos y datos sobre los casos en que el nivel local aisló *Streptococcus pneumoniae*. La encuesta fue validada por el profesional a cargo del laboratorio y posteriormente fue completada por personal de laboratorio contratado con horas exclusivas para el desarrollo del estudio en terreno, todos ellos, previamente capacitados para tales efectos (S1).

Se auditó un 10% de los cuestionarios recolectados, y en el análisis se revisaron todos aquellos datos discordantes, los que fueron aclarados.

La encuesta fue revisada y aprobada por el Comité de Ética Científico del Servicio de Salud Metropolitano Oriente y su aplicación en los Hospitales fue aprobada por cada uno de los Directores de los establecimientos participantes.

La variable dependiente fue el número de notificaciones de cepas positivas a *Streptococcus pneumoniae*.

Análisis Estadístico

Dado las características del estudio se calcularon: frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, las medias, desviaciones estándar y valores máximos o mínimos para las variables cuantitativas. También se analizó el número de casos positivos a *Streptococcus pneumoniae* mediante el ajuste de un modelo de regresión para datos longitudinales ajustado por año y región geográfica, todo ello con una significancia de $p < 0,05$.

Resultados

Los laboratorios seleccionados para el estudio se encuentran ubicados en las tres regiones más pobladas de Chile, representando el 63% de la población total país. Dos tercios de los laboratorios seleccionados pertenecen a la Región Metropolitana, el 22,2% corresponden a la Región del Biobío y un 11,1% pertenece a la Región de Valparaíso. Con respecto a la distribución de los laboratorios, se seleccionó un hospital por cada Servicio de Salud, salvo en la Región Metropolitana, donde se eligieron 2 hospitales por Servicio. El 55,6% de los hospitales indicó estar acreditado bajo estándar MINSAL.

Tabla 1: Datos hospitalarios por año, de los 18 establecimientos incluidos en el estudio.

| Año | Camas hospitalarias | Ingresos hospitalarios | Días de hospitalización | Promedio de días de hospitalización | | | Número de atenciones de urgencias | |
|--------------|---------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------------|------------|------------|-----------------------------------|------------------|
| | | | | TOTAL | Adulto | Pediatría | Adulto | Pediatría |
| 2009 | 7.903 | 507.944 | 2.437.023 | 4,8 | 4,7 | 5,3 | 955.262 | 744.788 |
| 2010 | 8.425 | 407.064 | 2.231.656 | 5,5 | 5,7 | 4,4 | 980.499 | 741.549 |
| 2011 | 8.277 | 421.301 | 2.282.197 | 5,4 | 4,7 | 4,3 | 989.135 | 728.030 |
| 2012 | 7.666 | 458.424 | 2.080.154 | 4,5 | 4,9 | 4,4 | 981.019 | 719.339 |
| 2013 | 8.077 | 443.878 | 2.335.064 | 5,3 | 5,1 | 4,7 | 922.576 | 718.852 |
| 2014 | 8.260 | 431.913 | 2.281.282 | 5,3 | 5,1 | 4,9 | 856.072 | 635.636 |
| TOTAL | 48.608 | 2.670.524 | 13.647.376 | 5,1 | 5,0 | 4,6 | 5.684.563 | 4.288.194 |

Datos hospitalarios

En la tabla 1 se resume parte de la información hospitalaria, indicando el promedio de días de hospitalización y el número de atenciones de urgencia para los servicios de adulto y pediatría.

Se observó que en estos 18 hospitales se disponía de un total de 48.608 camas. El promedio de día de hospitalización de los pacientes adultos fue de 5,0 días, mientras que en pacientes pediátricos fue de 4,6 días. En el año 2011, se recibió el mayor número de atención de urgencia de adultos (989.135), mientras la atención de urgencia pediátrica fue mayor en el año 2009.

Tabla 2: Número de hemocultivos totales solicitados, contaminados y positivos a *Streptococcus pneumoniae* 2009-2014.

| | Año | | | | | | TOTAL |
|---|--------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | |
| Número de hemocultivos solicitados | 96.461 | 101.019 | 116.586 | 129.951 | 131.615 | 125.329 | 700.961 |
| Número de hemocultivos contaminados a cualquier agente | 1.260 | 1.599 | 1.424 | 1.616 | 1.701 | 1.442 | 9.042 |
| Porcentaje de hemocultivos contaminados a cualquier agente (%) | 1,3 | 1,6 | 1,2 | 1,2 | 1,3 | 1,2 | 1,3 |
| Número de hemocultivos útiles para el análisis | 95.201 | 99.420 | 115.162 | 128.335 | 129.914 | 123.887 | 691.919 |
| Número de hemocultivos positivos, a cualquier agente | 15.455 | 17.025 | 21.362 | 15.173 | 16.445 | 16.531 | 101.991 |
| Porcentaje de rendimiento de positividad (%) | 16,2 | 17,1 | 18,5 | 11,8 | 12,7 | 13,3 | 14,7 |
| Número de hemocultivos positivos menos número de contaminados a cualquier agente | 14.195 | 15.426 | 19.938 | 13.557 | 14.744 | 15.089 | 92.949 |
| Número de casos positivos a <i>Streptococcus pneumoniae</i> | 442 | 409 | 393 | 319 | 326 | 280 | 2.169 |
| Número de casos positivos y confirmados por <i>Streptococcus pneumoniae</i> (Fuente: ISP) | 380 | 337 | 301 | 269 | 275 | 227 | 1.789 |
| Porcentaje confirmados en el ISP | 86,0 | 82,4 | 76,6 | 84,3 | 84,4 | 81,1 | 82,5 |

Datos generales de los laboratorios

La totalidad de los laboratorios contaba con un manual de toma de muestras y el 83,3% de los laboratorios indicó que el manual incluye el tiempo de traslado de éstas. El tiempo máximo de traslado alcanzó las 2hrs con una media de 1hr. El 76,5% de los laboratorios señaló que el manual incluye el número de hemocultivos, siendo 2 el número informado por todos los laboratorios. El 88,8% de los laboratorios incluyó la cantidad de sangre mínima (1ml) y máxima(5ml) por botella pediátrica y el 83,3% por botella de adulto, siendo un mínimo de 9ml y un máximo de 11ml por botella.

Todos los laboratorios realizaron la incubación del hemocultivo mediante equipo automatizado y el 61,1% poseía un equipo automatizado con antigüedad superior al año 2000. El 88,9% de los laboratorios evidenció un procedimiento documentado de siembra para hemocultivo.

Todos los laboratorios participantes en este estudio estaban adscritos al programa de Evaluación Externa de Calidad del ISP.

ción básica con 2.765 hemocultivos. El porcentaje de casos en relación al total de hemocultivos positivos varió entre 0,8% y 2,0%, siendo el servicio de urgencia adulto el que registró el mayor porcentaje en el período estudiado (1,7%) (Tabla 3).

El número de casos positivos a *Streptococcus pneumoniae* fluctuó entre un mínimo de 175 (año 2014) y un máximo de 234 (año 2009). El mayor número de casos positivos a *Streptococcus pneumoniae* se registró en el Servicio de Urgencia Adulto, con 778 casos.

Se observó un leve incremento de solicitudes de hemocultivos totales entre los años 2009 y 2014, sin embargo, difirieron entre los distintos servicios de pediatría, si en pediatría básica el número de solicitudes fue constante en el tiempo, en la UPC de pediatría tendió a disminuir y en la urgencia pediátrica aumentó desde 9.873 a 15.200 solicitudes. Además, se observó una disminución de hemocultivos positivos totales entre los años 2009 y 2014, con un incremento de positividad en el año 2011 en UPC pediatría y pediatría básica, sin que en ese año se haya incrementado el número de solicitudes de exámenes.

Tabla 3: Total de hemocultivos contaminados y porcentaje* según hemocultivos solicitados en servicios de adulto, según año.

| | AÑO | | | | | | | | | | TOTAL (%) | | | |
|---------------------------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|----------|--------|-----------|----------|-------|--------|
| | 2009 (%) | | 2010 (%) | | 2011 (%) | | 2012 (%) | | 2013 (%) | | | 2014 (%) | | |
| Adulto de atención básica | 422 | (1,3%) | 576 | (1,8%) | 330 | (0,9%) | 428 | (1,1%) | 584 | (1,5%) | 425 | (1,2%) | 2.765 | (1,3%) |
| UPC Adulto | 231 | (1,5%) | 226 | (1,1%) | 241 | (1,0%) | 216 | (0,9%) | 197 | (0,8%) | 178 | (0,8%) | 1.289 | (1,0%) |
| Urgencia Adulto | 163 | (1,7%) | 156 | (1,4%) | 189 | (1,4%) | 292 | (2,0%) | 303 | (1,7%) | 294 | (1,6%) | 1.397 | (1,7%) |
| Total Servicios Adulto | 816 | (1,4%) | 958 | (1,5%) | 760 | (1,0%) | 936 | (1,2%) | 1.084 | (1,3%) | 897 | (1,2%) | 5.451 | (1,3%) |

*porcentaje en relación al total solicitado.

Datos de los hemocultivos en laboratorio de microbiología

El número de cepas positivas en el nivel local y el número y porcentaje de ellas que se recibió en el Laboratorio de Referencia Nacional, fluctuó entre 86,0% y 76,6%. Además, se evidenció que existe un bajo porcentaje de muestras que se contaminan en el nivel local, cifra que se mantuvo estable en el tiempo y fluctuó entre 1,2% a 1,6% (Tabla 2).

Se constató que el total de hemocultivos contaminados en los servicios adulto, fue mayor en adulto aten-

La tabla 4 muestra que el porcentaje de contaminación de hemocultivos en los servicios de pediatría fluctuó entre 0,7% y 2,7%. Estos niveles de contaminación observados se encuentran por debajo del porcentaje de aceptabilidad en pacientes hospitalizados, (inferior a un 3%), según lo indica el Manual de Microbiología Clínica.

Se observó una disminución de un 50,4% de casos de ENI en el período 2009 (204 casos) a 2014 (101 casos) en los servicios de pediatría, y en los casos atendidos en pediatría básica esta disminución (72,6%) fue significativa, observándose 102 casos en el 2009 y 28 casos en el 2014). En

general, a partir del año 2012 se produce un quiebre en la tendencia del número de casos positivos a *Streptococcus pneumoniae*.

(p-value=0,036; IC95%= 1,02 a 1,72). En cambio, a partir del año 2011 se constató un descenso de la razón del número de casos positivos, coincidiendo con la

Tabla 4: Total de hemocultivos contaminados y porcentaje* según hemocultivos solicitados por año en servicio pediátrico

| | AÑO | | | | | | TOTAL (%) |
|---------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|--------------|
| | 2009 (%) | 2010 (%) | 2011 (%) | 2012 (%) | 2013 (%) | 2014 (%) | |
| Pediatría básica | 144 (1,0%) | 247 (1,8%) | 239 (1,6%) | 203 (1,1%) | 162 (1,0%) | 152 (1,0%) | 1.147 (1,2%) |
| UPC Pediatría | 48 (0,7%) | 70 (1,0%) | 88 (1,2%) | 78 (1,1%) | 74 (1,1%) | 56 (0,9%) | 414 (1,0%) |
| Urgencia Pediátrica | 187 (1,9%) | 246 (2,7%) | 256 (2,2%) | 247 (1,7%) | 280 (1,8%) | 215 (1,4%) | 1.431 (1,9%) |
| Total Servicios Pediatría | 379 (1,2%) | 563 (1,9%) | 583 (1,7%) | 528 (1,3%) | 516 (1,3%) | 423 (1,1%) | 2.992 (1,4%) |

*Porcentaje en relación al total solicitado.

Tabla 5. Número de casos positivos confirmados en el ISP de menores de 15 años y menores de 5 años, y porcentaje de ellos sobre el total de informados por los servicios de Pediatría, 2009 a 2014.

| | AÑO | | | | | | TOTAL |
|--|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | |
| Número de casos positivos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en menores de 15 años confirmados en el ISP | 182 | 163 | 151 | 105 | 104 | 88 | 818 |
| Número de casos positivos de <i>Streptococcus pneumoniae</i> en menores de 5 años confirmados en el ISP | 164 | 134 | 118 | 76 | 78 | 60 | 630 |
| Número de casos positivos informados por los servicios de Pediatría en menores de 15 años | 204 | 219 | 199 | 114 | 118 | 101 | 955 |
| Porcentaje de casos confirmados en el ISP del total de casos positivos informados por los servicios de Pediatría | 89,2 | 74,4 | 75,9 | 92,1 | 88,1 | 87,1 | 85,7 |

En la tabla 5 se observa que de los 818 casos confirmados por el ISP en menores de 15 años, 630 corresponden a menores de 5 años de edad (77,0 %). En este grupo, se observó una reducción de 164 a 60 casos durante el período analizado, lo que se traduce en un descenso del 63,4%.

De lo detectado en los laboratorios locales, el porcentaje de casos confirmados fluctuó en 74,4% para el año 2010 y 92,1% para el año 2012.

Mediante el ajuste de un modelo de regresión binomial negativa para datos longitudinales, se estimó que el número de casos positivos en el año 2009 fue 1,33 veces el número de casos observados en el año 2011

fecha de inicio del programa nacional de vacunación, y especialmente en el año 2014, donde el número de casos fue 0,75 veces los del año de referencia (p-value=0,037; IC95%= 0,57 a 0,98).

En la tabla 6 se observan los casos de acuerdo a serotipos causantes en dos períodos: un período prevacuna y otro postvacuna, considerando al año 2011 como año de transición. Se observó una reducción de los casos serotipo vacunales (10 valente), del orden de 96,3% en el caso del serotipo 5, sobre el 80% de reducción de los serotipos 14 y 19F. La reducción del serotipo 14, el más prevalente en Chile, fue de un 77%. Se destacó la reducción de casos producidos por el serotipo 6A que no se encuentra en la PCV10, y el aumento de los serotipos 3 y 19A que si se encuentran en la vacuna 13 valente.

El número promedio de casos en el periodo prevacuna fue de 8,4 (IC95%=2,9 a 14,0) y en el periodo postva-

Tabla 6: Caracterización de los casos de ENI en menores de 5 años, según serotipos (período antes y período después de introducir la vacunación PCV*)

| Serotipos Vacuna 10 valente | Serotipos Vacuna 13 valente | Serotipos No vacunales | Promedio casos 2009-2010 Período 1 | Casos 2011 | Promedio casos 2012-2014 Período 2 | Variación % (períodos 1 - 2) |
|-----------------------------|-----------------------------|------------------------|---------------------------------------|------------|---------------------------------------|------------------------------|
| 1 | 1 | | 16 | 4 | 3 | -81,3 |
| 4 | 4 | | 2 | 1 | 0 | -83,3 |
| 5 | 5 | | 9 | 6 | 0 | -96,3 |
| 6B | 6B | | 10 | 13 | 2 | -75,4 |
| 7F | 7F | | 6 | 2 | 2 | -57,6 |
| 9V | 9V | | 2 | 4 | 1 | -50,0 |
| 14 | 14 | | 50 | 40 | 11 | -77,1 |
| 18C | 18C | | 7 | 7 | 3 | -59,0 |
| 19F | 19F | | 8 | 8 | 1 | -87,5 |
| 23F | 23F | | 8 | 4 | 4 | -46,7 |
| | 3 | | 2 | 2 | 5 | 166,7 |
| | 6A | | 10 | 10 | 3 | -70,0 |
| | 19A | | 6 | 5 | 9 | 63,6 |
| | | 24F | 2 | 1 | 4 | 100,0 |
| | | 12F | 2 | 3 | 2 | 0,0 |
| | | 38 | 0 | 1 | 3 | - |
| | | NT | 2 | 1 | 2 | -16,7 |
| | | Otros | 10 | 6 | 15 | 46,7 |

*PCV: Vacuna neumocócica conjugada

cuna fue de 3,9 (IC95%=1,9 a 5,9), mostrándose una disminución de 4,6 casos entre ambos periodos (p-value=0,056).

Discusión

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), a partir del año 1993 desarrolló un programa regional de vigilancia de laboratorio denominado SIREVA (Sistema de Redes de Vigilancia de los Agentes Responsables de Neumonías y Meningitis Bacterianas), el que a través de los años ha ido evolucionando desde el punto de vista técnico y de cobertura de patógenos meníngeos (3).

La Red SIREVA ha sido un gran apoyo en el fortalecimiento de los sistemas de vigilancia locales para infecciones invasoras por *S. pneumoniae*, y en especial en el aporte de información de laboratorio estandarizada, permitiendo la comparación de datos entre países y la emisión de información de calidad aceptada por la comunidad científica internacional (3,4,5,6,7). A partir de esta red, Chile ha adquirido la experiencia técnica conducente a la calidad de la vigilancia de laboratorio de *S. pneumoniae*.

Los resultados obtenidos por la encuesta mostraron un alto compromiso por parte de los laboratorios a las normas técnicas y el uso de los manuales en el manejo de muestras para aislamiento de agentes bacterianos. El porcentaje de muestras contaminadas, tanto en muestras pediátricas como de adultos, está por debajo de lo aceptado internacionalmente en pacientes hospitalizados; se acepta hasta un 3%, según lo indica el Manual de Microbiología Clínica (8).

Este estudio, por primera vez evaluó el grado de adherencia y la calidad del trabajo realizado en los laboratorios locales, por lo que no se cuenta con un referente de comparación. Sin embargo el demostrar que alrededor del 80% de las muestras en las que se aísla *S. pneumoniae* en el nivel local, se derivan al Instituto de Salud Pública para su confirmación, serotipificación y estudio de susceptibilidad a antibióticos, pareciera ser un porcentaje satisfactorio, aunque lo deseable sería que el 100% de estas cepas de derivaran al Laboratorio de Referencia.

Resulta interesante observar la reducción de los casos debidos a los serotipos vacunales contenidos en la vacuna 10 valente: 96,3% en los casos del serotipo 5, sobre el 80% de reducción de los casos debidos a los serotipos 1, 4 y 19F y de un 77% para los casos del se-

rotipo 14, habiendo sido este último el más prevalente. También se destaca la reducción de casos producidos por el serotipo 6A que no se encuentra en la PCV10 y el aumento de los casos debidos a los serotipos 3 y 19A que si se encuentran en la vacuna 13 valente.

Agradecimientos:

- Red de Laboratorios participantes en el estudio de los 18 hospitales quienes generosamente aportaron con información.
- Organización Panamericana de la Salud, a través de su unidad "Comprehensive Family Immunization Unit", por el apoyo financiero brindado a este estudio en la contratación de un profesional de laboratorio, por cada Servicio de Salud durante un mes, para la extracción de los datos solicitados en la encuesta.

Referencias Bibliográficas

1. Instituto de Salud Pública de Chile. Vigilancia de laboratorio de Streptococcus pneumoniae procedente de enfermedad invasora. Chile, 2007 – 2015. Boletín Instituto de Salud Pública de Chile. julio de 2015;5(7):3-17.
2. Jadue Hund L, Subsecretaria de Salud Pública. Dispone vacunación obligatoria contra enfermedades inmuno prevenibles de la población del país. Decreto 6 Exento. ene 29, 2010.
3. Lovgren M, Talbot JA, Brandileone MC, Casagrande ST, Agudelo CI, Castañeda E, et al. Evolution of an international external quality assurance model to support laboratory investigation of Streptococcus pneumoniae, developed for the SIREVA project in Latin America, from 1993 to 2005. J Clin Microbiol. octubre de 2007;45(10):3184-90.
4. Castañeda E, Agudelo CI, Regueira M, Corso A, Brandileone MC de C, Brandão AP, et al. Laboratory-based surveillance of Streptococcus pneumoniae invasive disease in children in 10 Latin American countries: a SIREVA II project, 2000-2005. Pediatr Infect Dis J. septiembre de 2009;28(9):e265-270.
5. Agudelo CI, Castañeda E, Corso A, Regueira M, Brandileone MC de C, Brandão AP, et al. Resistencia a antibióticos no betalactámicos de aislamientos invasores de Streptococcus pneumoniae en niños latinoamericanos: SIREVA II, 2000-2005. Rev Panam Salud Pública, Rev panam salud pública. abril de 2009;25:305-13.
6. Di Fabio JL, Castañeda E, Agudelo CI, De La Hoz F, Hortal M, Camou T, et al. Evolution of Streptococcus pneumoniae serotypes and penicillin susceptibility in Latin America, Sireva-Vigía Group, 1993 to 1999. PAHO Sireva-Vigía Study Group. Pan American Health Organization. Pediatr Infect Dis J. octubre de 2001;20(10):959-67.
7. Organización Panamericana de la Salud. Informe regional de SIREVA II, 2014. Datos por país y por grupos de edad sobre las características de los aislamientos de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Neisseria meningitidis*, en procesos invasivos bacterianos. OPS; 2017.
8. Murray, P. R., Rosenthal, K. S., & Pfaller, M. A. Medical microbiology. Philadelphia: Elsevier/Saunders. 2015.

Revisión: “Contexto actual de la enfermedad causada por VRSh y desarrollo de nuevos tratamientos”

Magdalena S. Pizarro-Ortega¹, Angelo T. Castiglione¹, Nicolás MS. Gálvez¹, Jorge A. Soto¹, Natalia Muñoz-Durango¹ y Alexis M. Kalergis^{1,2}

1. Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia. Departamento de Genética Molecular y Microbiología. Facultad de Ciencias Biológicas. Pontificia Universidad Católica de Chile.

2. Departamento Endocrinología. Escuela de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile

Correspondencia a: Dr. Alexis M. Kalergis, akalergis@bio.puc.cl

Abstract

Respiratory Syncytial Virus is one of the leading causes of respiratory tract infections in infants, the elderly and immunocompromised. This virus is characterized by infecting alveolar epithelial cells and inducing an allergy-like inflammatory response, with granulocyte recruitment; mucus and pro-inflammatory cytokines secretion that obstruct the airways. Further, production of antibodies with low affinity and reduced neutralization capacity is observed, which contributes to lower respiratory tract collapse. In addition, it has been described that this virus has the capacity of producing constant reinfections throughout life, generating a great socio-economic burden by producing the collapse of health institutes in Chile and in the world. Currently there are no vaccines licensed against this pathogen, nevertheless there are prophylactic treatments used in infection cases that could lead to the death of the patient, but with highly questioned effectiveness. The aim of this work is to review the current epidemiology data of hRSV in Chile and the world, the social-economic impact caused by the disease and how our country is working to build scientific knowledge in the field, in order to propose new therapies.

Key words: Respiratory Syncytial Virus, epidemiology, treatments, clinical signs, extrapulmonary manifestations.

Resumen

El virus respiratorio sincicial humano es el principal agente causante de enfermedades respiratorias en infantes, adultos mayores y personas inmunocomprometidas. Este virus se caracteriza por infectar las células del epitelio alveolar e inducir una respuesta inflamatoria tipo alérgica en las vías respiratorias, con el reclutamiento de granulocitos, la secreción de mucus y citoquinas pro-inflamatorias. Adicional-

mente, se observa la producción de anticuerpos con baja afinidad y capacidad de neutralización, lo que conlleva a la obstrucción de las vías respiratorias inferiores. Más aún se ha descrito que este virus es capaz de producir constantes reinfecciones a lo largo de la vida, generando un gran impacto socio-económico debido a que produce el colapso de los centros hospitalarios en Chile y el mundo. Actualmente no existen vacunas licenciadas contra este patógeno, sin embargo, existen tratamientos profilácticos que son utilizados en aquellos casos de la infección que podrían conducir a la muerte del paciente, pero con una eficacia bastante cuestionada. El objetivo de este artículo es revisar y exponer la epidemiología actual del VRSh en Chile y el mundo, el impacto socio-económico de la enfermedad, además de enfatizar cómo el país está aportando en la generación de nuevo conocimiento que promueva el desarrollo racional de nuevos tratamientos.

Palabras clave: Virus Respiratorio Sincicial humano (VRSh), epidemiología, tratamientos, signos clínicos, manifestaciones extrapulmonares.

Introducción

El Virus Respiratorio Sincicial Humano (VRSh) es la causa más frecuente de enfermedad respiratoria grave del tracto respiratorio bajo en niños menores de 5 años en Chile (1) y también a nivel mundial (2,3). Estas infecciones se concentran principalmente en el periodo invernal, afectando a personas altamente susceptibles como lactantes, infantes prematuros con afecciones cardiopulmonares, adultos mayores y personas inmunocomprometidas. Estos pacientes requieren una

rápida atención médica, generando el colapso de los sistemas de salud (3,4). A nivel mundial se han hecho diversos esfuerzos para monitorear de una manera más eficiente y a largo plazo los casos de VRSh en la población, con el fin de construir mejores políticas públicas en el abordaje de la enfermedad y finalmente poder evaluar la efectividad de nuevos tratamientos (5). Fue así como en 2016 se generó una red internacional de vigilancia mundial de los casos de VRSh dentro del “Sistema global de vigilancia y respuesta para Influenza, de la Organización Mundial de la Salud” (GISRS, del inglés WHO Global Influenza Surveillance and Response System) y Chile hace parte de esta iniciativa (5,6). A pesar del gran impacto socio-económico que causa la infección por VRSh, no se cuenta actualmente con medidas preventivas o terapéuticas eficientes para el control de esta enfermedad. Sin embargo, son continuos los esfuerzos e investigaciones para lograr desarrollar mejores terapias (7). En este sentido, la última publicación y actualización de PATH (organización no gubernamental que promueve la investigación y desarrollo de nuevas terapias en enfermedades infecciosas) hace un compilado de las medidas preventivas más actuales y promisorias, y en ella se destacan dos investigaciones nacionales: 1) La vacuna en fase clínica I contra el VRSh, basada en la expresión recombinante de proteínas del virus en la bacteria BCG y 2) La evaluación preclínica de anticuerpos monoclonales contra la proteína N; ambas a cargo de la Pontificia Universidad Católica de Chile (8). A lo largo de la presente revisión, se abordan temas como la biología del virus y los mecanismos inmunológicos relacionados con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, tópicos que en conjunto han permitido grandes avances para desarrollar nuevas terapias. Finalmente se discute sobre el papel que está jugando Chile frente al mundo en el manejo del VRSh en la época invernal y también como propulsor de nuevas terapias.

Estructura del VRSh y su ciclo de infección

El VRSh es un virus perteneciente a la familia Pneumoviridae, género Orthopneumovirus, el cual ha sido recientemente renombrado Orthopneumovirus humano (9,10). Es un virus envuelto, con un genoma de ARN de hebra simple con sentido negativo (hsRNA). El VRSh, presenta un genoma no segmentado, de un tamaño de 15,2 kilobases aproximadamente, el cual posee 10 ge-

nes que codifican para 11 proteínas distribuidas de la siguiente manera: 3'-NS1-NS2-N-P-M-SH-F-G-M2-L-5' (11) (Figura 1). Cada una de estas proteínas cumple un rol específico en la patología y el ciclo infeccioso del virus.

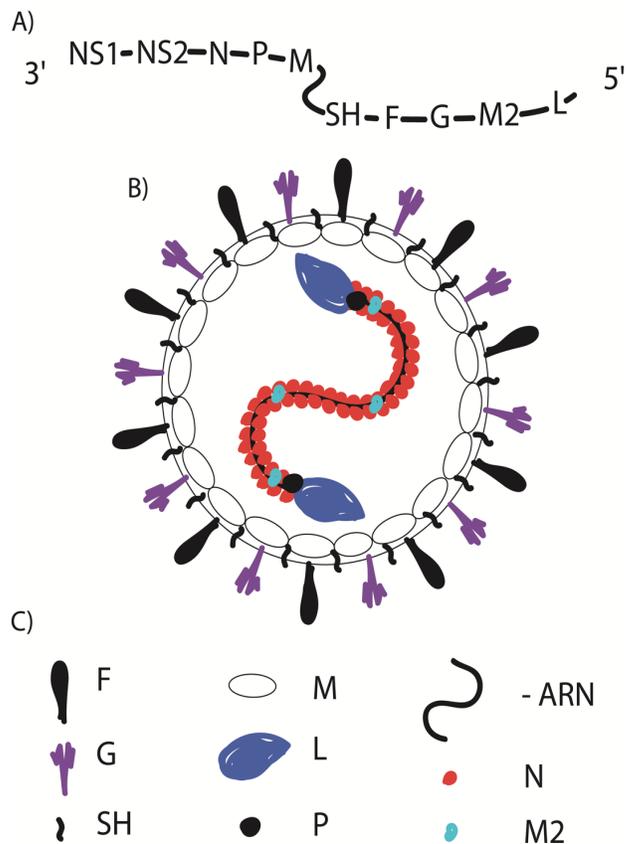


Figura 1: Genoma, estructura y componentes del VRSh A) El VRSh tiene un genoma de 15.2 kb que presenta 10 genes que codifican para 11 proteínas. B) Estructura del VRSh. C) Componentes de la partícula viral.

En la envoltura lipídica de la partícula viral se encuentran la proteína de fusión (F), la glicoproteína (G) y la proteína hidrofóbica pequeña (SH) (12). Particularmente las dos primeras participan en los pasos iniciales del ciclo infeccioso del VRSh, permitiendo la unión (por proteína G) y la fusión (por proteína F) con la membrana de la célula a infectar (12). A la fecha no está bien definido cuáles son los receptores en las células epiteliales ciliadas (CEC) del epitelio respiratorio, que están involucrados en la unión y fusión de la membrana celular con la partícula viral. No obstante, se han descrito como posibles receptores: el receptor de fractalquina (CX3CR1) (13,14), el glucosaminoglicano,

heparán sulfato, la nucleolina (15–17) y el receptor tipo toll 4 (TLR4, por sus siglas en inglés) (18). Particularmente se ha demostrado que la proteína G puede mediar la adhesión de la partícula viral a la membrana de la célula blanco a través de la interacción con componentes de la matriz extracelular (19). Luego de la adhesión, la proteína F sufre cambios conformacionales que median el proceso de fusión entre la envoltura viral y la membrana celular, lo que produce el ingreso del virus a la célula blanco, generando como consecuencia la formación de sincicios entre las CEC (fusión de membranas celulares y generación de células multinucleadas) (20). Este fenómeno de fusión de las membranas de las células infectadas y la formación de sincicios es el fundamento del nombre de este virus. También se ha descrito que la proteína SH tendría un papel importante como canal iónico, con el fin de modular la permeabilidad de la célula blanco (21), además de presentar propiedades anti-apoptóticas a través de la inhibición de las vías de señalización asociadas al factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) (22). Una vez fusionadas la membrana del virus con la célula blanco, ocurre el ingreso del material genético, el cual se encuentra recubierto por la nucleoproteína (N), la fosfoproteína (P) y la proteína ARN polimerasa dependiente de ARN (L). En la interface, entre la envoltura y recubriendo el complejo formado por el ARN viral y las proteínas N, P y L, se encuentra la proteína de matriz (M), a la cual posteriormente se acoplan las proteínas M2.1 y M2.2 para dar comienzo con el proceso de regulación de la replicación y transcripción del virus (23).

El proceso de transcripción del material genético del virus comienza con la síntesis de un ARN mensajero (ARNm) a partir del ARN de sentido negativo proveniente del virus. Este proceso es realizado por el complejo proteico conformado por las proteínas L, N, P y M2.1 (24). Por otro lado, el proceso de replicación para la obtención de nuevas hebras de ARN de sentido negativo que permitan la formación de nuevas partículas virales ocurre mediante la formación del complejo entre las proteínas L, N, P y M2.2. Cabe destacar que ambas proteínas M2.1 y M2.2 son codificadas por el gen m2, el cual presenta un sistema de traducción dependiente de acoplamiento que permite el reconocimiento de dos marcos de lectura abiertos en el mismo gen (25).

Durante el proceso de infección viral, las primeras

proteínas traducidas son las proteínas no estructurales NS-1 y NS-2 (por sus siglas en inglés Non-structural), cuya principal función es modular la respuesta inmune en la célula hospedera, interfiriendo con la respuesta antiviral mediante la inhibición de la vía de señalización de Interferón de tipo I (9,26).

En células polarizadas, como las células epiteliales, el ensamblaje y salida de las nuevas partículas virales se lleva a cabo en la superficie apical de la célula. En ella se anclan inicialmente las proteínas que serán parte de las nuevas envolturas virales, como lo son la proteína F, G y SH. Al mismo tiempo se producen nuevos genomas de ARN en sentido negativo, éstos son recubiertos por las proteínas N y P con el fin de evitar su degradación por mecanismos de defensa de la célula hospedero, como lo son RIG-I y MDA-5 (9). Finalmente, la proteína M juega un papel clave en el ensamblaje y la formación de la cápside de la nueva partícula viral, la que es necesaria para la posterior salida del virus (20). Esta nueva partícula arrastra consigo segmentos de la membrana celular del hospedero, los cuales serán usados para su propia envoltura.

Manifestaciones clínicas pulmonares debido a la infección por VRSh: una consecuencia de la respuesta inflamatoria exacerbada

La patología causada por el VRSh se caracteriza por la obstrucción de las vías aéreas de los recién nacidos, niños menores de cinco años, ancianos y personas inmunocomprometidas, principalmente. Una vez que el virus ingresa mediante el tracto respiratorio superior, éste es capaz de colonizar y alcanzar el tracto respiratorio inferior en donde coloniza los pulmones. Una vez colonizada esta zona, el virus ingresa a las CEC promoviendo la secreción de las citoquinas TSLP, IL-25 e IL-33 por parte del epitelio respiratorio (27). Estas citoquinas a su vez funcionan como señales que promueven el reclutamiento de diversos tipos de células del sistema inmune como eosinófilos, neutrófilos, linfocitos T CD4+, linfocitos B, entre otros. Una vez en el pulmón, estos linfocitos adquieren un perfil de tipo T ayudadores tipo 2 o Th2 que secretan citoquinas como IL-4, IL-5 e IL-13 (27,28) y que promueven un perfil inflamatorio con alta secreción de mucus. Esta respuesta está asociada comúnmente a una respuesta de tipo alérgica, la cual es ineficiente para controlar o eliminar la infección viral, a diferencia de una respuesta inmune

antiviral de tipo Th1 (29). Adicionalmente, la respuesta inmune inducida por la infección con VRSh promueve la secreción de anticuerpos IgG del isotipo IgG1 e IgG3, los cuales no son neutralizantes y por ende son ineficientes en la eliminación del virus (30,31).

Las proteínas F y G de VRSh son consideradas como los dos principales factores de virulencia del virus. Ambas proteínas son altamente glicosiladas, característica que les permite evadir parcialmente al sistema inmunológico. En el caso de la proteína F, se ha descrito que posee varios epítomos neutralizantes, siendo el epítomo \emptyset el más utilizado en la actualidad para estudios de terapias que involucran el uso de anticuerpos (32). Por otro lado, la proteína G también ha sido estudiada como blanco terapéutico en formulación con antígenos de otros virus, como el virus influenza (33). Sin embargo, esta proteína presenta alta variabilidad en su secuencia proteica, convirtiéndola en un blanco terapéutico menos atractivo que la proteína F del virus, la que presenta una secuencia más conservada.

Recientemente desde nuestro laboratorio se describió que durante la infección por VRSh, las células dendríticas (CD) y las CEC infectadas presentan en su superficie una gran concentración de proteína N del virus cercanas al sitio de interacción entre el complejo principal de histocompatibilidad (CPH) de la célula infectada y el receptor del linfocito T (RLT). Esta distribución de la proteína N, se ha relacionado con una capacidad de interferir con la formación de la sinapsis inmunológica (SI), impidiendo de esta manera la correcta polarización y activación de los linfocitos T (34). Esta característica hace que la proteína N se convierta en un nuevo blanco para el desarrollo de terapias que utilizan anticuerpos monoclonales, los cuales podrían revertir el efecto inhibitorio descrito para esta proteína.

Complicaciones respiratorias asociadas a la infección por el VRSh y otras manifestaciones extra-pulmonares

Dentro de las complicaciones pulmonares, se ha descrito que existe una posible correlación entre la infección temprana por VRSh y la aparición de síntomas de rinitis alérgica e incluso asma, en la adultez. Esta asociación se ha sustentado en el antecedente de que este virus es un potente inductor de las respuestas tipo Th-2 y Th-17, las cuales también se han descrito como características del asma, disminuyendo la secreción

de IFN- γ , aumentando la secreción de IL-4, el reclutamiento de eosinófilos y la activación de mastocitos (29). Estas características, a su vez, van a causar una sensibilidad exagerada a estímulos no específicos, obstrucción de las vías aéreas y, finalmente, dificultades respiratorias (27,35).

Además de las complicaciones respiratorias comunes que causa este virus, se han descrito ciertas manifestaciones extrapulmonares asociadas a la infección. Dentro de esto, se estima que hasta el 1,8% de los pacientes admitidos por infección con VRSh tienen síntomas que afectan el sistema nervioso, como encefalopatías agudas (36). Se ha registrado además una correlación entre los niveles de Interleuquina 6 (IL-6) y el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF por sus siglas en inglés) en el líquido cerebroespinal. Esta correlación se podría utilizar para el pronóstico neurológico (37), considerando además la presencia de altos niveles de NOx (38), permitiendo así especificar el patógeno que estaría provocando la encefalopatía. Además, estudios realizados en modelos murinos sugieren que existe el riesgo de padecer desórdenes de aprendizaje tras una infección con VRSh durante etapas tempranas del desarrollo (16).

Se ha descrito además que la infección por este virus es capaz de afectar a las células hematopoyéticas y las células estromales de la médula ósea, interrumpiendo la formación de microfilamentos de actina, alterando la secreción de citoquinas y quimioquinas, y la habilidad de estas células de aportar a la maduración de los linfocitos B. De esta manera, el virus podría ser capaz de interferir con la respuesta inmune humoral (39). Por otro lado, también se han observado síntomas renales asociados a la infección con VRSh. Un estudio señala un aumento en la hormona antidiurética en pacientes con problemas respiratorios como bronquiolitis, apnea y VRSh. Esta cifra se vio aumentada en pacientes con asistencia respiratoria (40). Otro estudio enfocado a los problemas generados a nivel hepático ha relacionado admisiones hospitalarias, en la cual se encontró un elevado nivel de transaminasa en un 46% de los infantes con ventilación por bronquiolitis generada por VRSh. Esto se veía aumentado en pacientes con problemas cardíacos hasta en un 80% (41). En el área de anomalías cardiovasculares, se reportó un caso donde se manifestó arritmia en un niño de 10 años al desarrollar taquicardia supraventricular mientras tenía una infección de VRSh (42). Posteriormente, un estudio re-

portó que un 76,5% de pacientes infectados con VRSh entre 1 y 12 meses fueron diagnosticados con bloqueo sinoatrial, los que recurrieron más de tres veces en un período de 24 horas en los pacientes con VRSh (43).

A pesar de que se reportan complicaciones extrapulmonares provocadas por VRSh, los estudios que evalúan el impacto de la enfermedad provocada por el virus se enfocan principalmente en las manifestaciones en el tracto respiratorio, debido a que es esto lo que provoca el mayor costo asociado al sistema de salud público (3). Considerando que, alcanzada la edad de 2 años, virtualmente todos los niños han sufrido una infección con VRSh (44–48), es de suma importancia investigar en qué condiciones se están produciendo estas manifestaciones extrapulmonares en humanos y cuáles son sus consecuencias al largo plazo.

El VRSh en números: Cifras globales y Nacionales

Las infecciones agudas del tracto respiratorio son la principal causa de hospitalización en infantes, especialmente durante la época de invierno (45,3,49,50). Se estima que los virus respiratorios son responsables de más del 60% de estas infecciones, siendo VRSh el más reportado (51,45,3). Esto se traduciría en más de 33 millones de niños con infecciones al tracto respiratorio asociado a VRSh, de los cuales aproximadamente unos 3 millones presentan neumonía severa y deben ser hospitalizados (46,3).

Datos del siglo XX afirman que aproximadamente el 5% de los niños hospitalizados por infección con VRSh morirían a causa de esta patología (52,53). Estudios realizados durante la primera década del siglo XXI estiman que este número ha disminuido, con cifras que llegan a ser hasta 100 veces menores, lo que se traduciría, en promedio, a 3 o 4 muertes por cada 10.000 niños admitidos a cuidado intensivo por complicaciones asociadas a VRS (48).

Es de crucial importancia definir el contexto socioeconómico en el que ocurren las muertes asociadas a VRSh. Las cifras más alentadoras provienen de países con un alto ingreso económico como lo son los países industrializados (3,54,55), en donde los programas de prevención están más desarrollados y las personas tienen un mayor acceso a instituciones de salud (3). Por el otro lado, se estima que el 99% de la mortalidad asociada a VRSh ocurre en países con bajo ingreso (países no desarrollados y en vías de desarrollo) (54,3), donde

la mayoría de las muertes ocurre durante el primer año de vida (54,3). Se postula que el impacto observado en países no desarrollados o en vías de desarrollo puede deberse a la escasez de recursos que tienen las personas para asistir a centros de salud, y a la falta de recursos de estos mismos (3,56–58).

Las causas por la cual una infección por VRSh puede llegar a la muerte no han sido bien establecidas (48). Sin embargo, se asocia con la presencia de algunas condiciones subyacentes del paciente, como nacimiento prematuro, cardiopatías congénitas, enfermedad pulmonar crónica e inmunodeficiencias (44,45,47,48,54), lo cual provocaría que la bronquiolitis o neumonía causada por VRSh se transforme rápidamente en enfermedades más severas, lo que podría concluir con la muerte del paciente (45). Caracterizar de manera más específica estas condiciones permitiría identificar adecuadamente las poblaciones de alto riesgo, lo que facilitaría la creación de políticas públicas de prevención y tratamientos contra el virus. Además, sería una herramienta importante para los grupos de investigadores que están actualmente trabajando para desarrollar terapias contra este virus.

La inmunidad contra VRSh es incompleta, por lo que las reinfecciones son muy comunes a pesar de la generación y la presencia de anticuerpos neutralizantes en adultos (46,59). La enfermedad se presenta de manera leve en adultos sanos, y suele ser severa en adultos mayores, especialmente si presentan enfermedades cardiopulmonares subyacentes o se encuentran inmunocomprometidos (59–63). Los síntomas en adultos se asocian principalmente al tracto respiratorio superior y conllevan, ocasionalmente, la aparición de fiebre en un 28% de los casos (59), aunque este porcentaje aumenta con la edad hasta un 61% en adultos sobre 50 años (64), y duran aproximadamente 10 días (59). En pacientes de alto riesgo, se presenta un cuadro de neumonía severo, asociado con fiebre alta, disnea e insuficiencia respiratoria (65). Al igual que en los infantes, los adultos mayores a 50 años pueden presentar sibilancias, hasta en un 67% de los casos (64,66). En la población adulta de alto riesgo se ha observado una tasa de mortalidad de entre un 6,5% y 15%, y una tasa de hospitalización cercana al 20% (65,67,68). El uso de antibióticos para tratar a pacientes con VRSh es bastante común, debido a que se ha observado co-infección con bacterias hasta en un 31% de los pacientes (65,69). El

uso de ribavirin no es recomendado en adultos con excepción de aquellos pacientes inmunocomprometidos (65,70).

Chile no está ajeno a esta realidad, el VRSh es el agente etiológico principal de infecciones del tracto respiratorio inferior durante la infancia, siendo responsable del 70 al 80% de las hospitalizaciones en los meses de invierno (44,47). Se estima que alrededor del 2% de los niños menores de 2 años son hospitalizados a causa del VRSh (71), con una letalidad cercana al 0,1% (44,71)

Tratamientos: Pasado y presente, un nuevo desafío para la ciencia translacional

Actualmente lo que se hace en la mayoría de los casos de infección con VRSh es monitorear la evolución clínica del paciente, mantenerlo hidratado a través de fluidos intravenosos y dar oxígeno en caso de ser necesario (9,72). Se ha visto que el uso de broncodilatadores produce mejorías de los síntomas a corto plazo, pero no se ha demostrado que su uso pueda provocar un beneficio definitivo en infantes y niños con bronquiolitis aguda producida por VRSh (9,72–74).

Dentro de los tratamientos utilizados en la actualidad para controlar las infecciones de VRSh, se encuentra el Ribavirin, que es un antiviral de amplio espectro que presenta relativa efectividad contra VRSh, pero que también es utilizado frente a otros virus de RNA. Debido a que su eficiencia no se encuentra bien establecida, su uso sólo se recomienda en ciertos pacientes que corran riesgo de muerte por infección con VRSh (9,73,75).

El primer tratamiento con inmunoglobulinas que se utilizó como terapia antiviral contra VRSh fue RSV-IVIG, una preparación con un alto título de anticuerpos neutralizantes contra VRSh (76,77). Este tratamiento mostró resultados prometedores disminuyendo la frecuencia de hospitalización por VRSh hasta en un 55% y la disminución en el número de días en cuidado intensivo hasta en un 97% (9). Como tratamiento profiláctico se encuentra disponible para casos extremos, como niños prematuros o con problemas respiratorios, palivizumab que es un anticuerpo monoclonal murino humanizado del isotipo IgG1 capaz de reconocer un epítipo de la proteína F del virus (78). Este anticuerpo tiene una función neutralizante e inhibe la actividad de fusión que posee el virus con la membrana celular (80), y fue el primer anticuerpo monoclonal humanizado utilizado

para combatir enfermedades infecciosas (81). Dada la efectividad de palivizumab en niños con un alto peligro de muerte es que el uso de RSV-IGIV como profilaxis para niños de alto riesgo ha sido ampliamente reemplazado, de manera que en la actualidad RSV-IGIV ha sido retirado del mercado (9,81).

Pese a los efectos positivos mostrados a la fecha por palivizumab su efectividad sigue siendo bastante controversial. A pesar de que existen publicaciones que afirman una reducción en la tasa de hospitalización por VRSh en niños de alto riesgo de hasta un 5,8%, especialmente en niños con cardiopatías congénitas y enfermedad pulmonar crónica (79,82), estudios más recientes sostienen que no existe suficiente información que determine que existan beneficios a corto plazo, como la disminución en la tasa de admisión a cuidados intensivos, el número de días de hospitalización o en el número de muertes luego del uso de palivizumab como profilaxis (48,78,83). El principal problema que presenta este producto para la sociedad es su alto costo, y las recurrentes dosis que deben ser suministradas para tener una mayor posibilidad de efectividad del tratamiento, siendo necesarias 5 dosis para completar el tratamiento (78,84–86).

Actualmente existen diversas guías que incluyen las poblaciones de alto riesgo que podrían verse beneficiadas con el uso de palivizumab como método de profilaxis, siempre y cuando estos se encuentren dentro de los bloques de riesgo descritos en la **Tabla 1**, según la Academia Americana de Pediatría (AAP) (78,87).

Según el Sistema de Protección Financiera para Diagnósticos y Tratamientos de Alto Costo (Ley Ricarte Soto) de Chile, los casos en los que se promueve el uso de palivizumab se indican en la tercera columna de la Tabla 1. En ambos casos, la administración de la primera dosis será 72 horas antes del alta médica o en forma ambulatoria si el infante se encuentra en su domicilio, al comienzo del período de máxima circulación viral (entre mayo y septiembre), siempre y cuando éste tenga menos de 24 meses en el caso 1, o menos de 9 meses en el caso 2 (88).

Posterior al lanzamiento de palivizumab, se han desarrollado nuevos anticuerpos monoclonales que también generan la neutralización del virus mediante su unión a la proteína F, pero con mayor eficacia. Ejemplos de estos anticuerpos son mativizumab (80,89), motavizumab-YTE (90), REGN-2222 (91).

Tabla 1. Condiciones para la administración de palivizumab como profilaxis

| Caso | Consideraciones según la AAP | Consideraciones En Chile |
|------|--|--|
| 1 | Niños que hayan nacido antes de las 29 semanas de gestación | No deben presentar displasia broncopulmonar |
| 2 | Niños prematuros con enfermedad pulmonar crónica (hasta las 32 semanas de gestación y con requerimiento de oxígeno) | Niños con displasia broncopulmonar, también entran en esta categoría si pesaron menos de 1.500 gramos al nacer |
| 3 | Infantes con enfermedad cardíaca hemodinámicamente significativa | No aplica |
| 4 | Niños con anomalías pulmonares o enfermedades neuromusculares que no tengan la capacidad de limpiar por sí mismos las secreciones acumuladas en el tracto respiratorio superior. | No aplica |
| 5 | Niños con menos de 24 meses de edad que presenten una condición de inmunocompromiso. | No aplica |
| 6 | Niños que vivan en condiciones de vulnerabilidad en donde los costos de hospitalización aumenten dramáticamente. | No aplica |

Además del uso de anticuerpos, se han generado péptidos o moléculas pequeñas que interfieren con procesos fundamentales para la infección del virus. Ejemplos de estas moléculas pequeñas son TMC353121 (92) y BMS-433771 (93), las cuales evitan que se establezca la unión entre la glicoproteína F del VRS y la membrana plasmática del hospedero. En vitro y en un modelo murino se ha observado que el uso de ARNs pequeños de interferencia que tienen como objetivo los genes NS1 o P de VRS inhiben la replicación del virus (94,95), y en voluntarios adultos desafiados con VRS se observó actividad protectora de ARNs pequeños de interferencia, administrados por vía intranasal, los cuales están dirigidos contra el gen de la proteína N del virus (96). (Figura 2) Además de enfocarse en mejorar síntomas a corto plazo como la bronquiolitis de pacientes con VRS, se están desarrollando estrategias para prevenir morbilidades a largo plazo como lo son las sibilancias recurrentes y el asma (91). Más aún, la prevención del cuadro agudo o la disminución de la patología asociada a la infección por VRS se relaciona con una mejoría en la morbilidad a largo plazo, por lo que la generación de herramientas para alcanzar esto mismo, como vacunas, es de crucial importancia (97,98). Los métodos

que se utilizan al momento de diseñar vacunas contra VRS incluyen vacunas atenuadas vivas; vectores que expresen antígenos de VRS protectivos; vacunas con subunidades inactivadas, principalmente de F; vacunas basadas en DNA; y anticuerpos monoclonales con una vida media prolongada (59).

Además de vacunas para preparar al organismo antes de que se infecte con VRS, también se está trabajando en pequeñas moléculas antivirales. Estos trabajos incluyen inhibidores de la fusión de VRS con la membrana celular, dirigidos contra las proteínas F y G del virus (99), y nucleósidos análogos que inhibe la polimerasa de VRS (100).

En Chile se desarrolló un prototipo de vacuna contra este virus utilizando una cepa recombinante del *Mycobacterium bovis bacillus* Calmette-Guérin (BCG), la cual expresa la proteína N del VRS (rBCG-N-VRS). Se ha descrito en modelo murino que esta vacuna es capaz de inducir una respuesta del tipo Th1 antiviral, con la respectiva proliferación de Linfocitos T CD4+ y CD8+ y la secreción característica de IFN- γ , controlando así la respuesta del tipo Th2 exacerbada que se reporta en la infección normal (101,102).

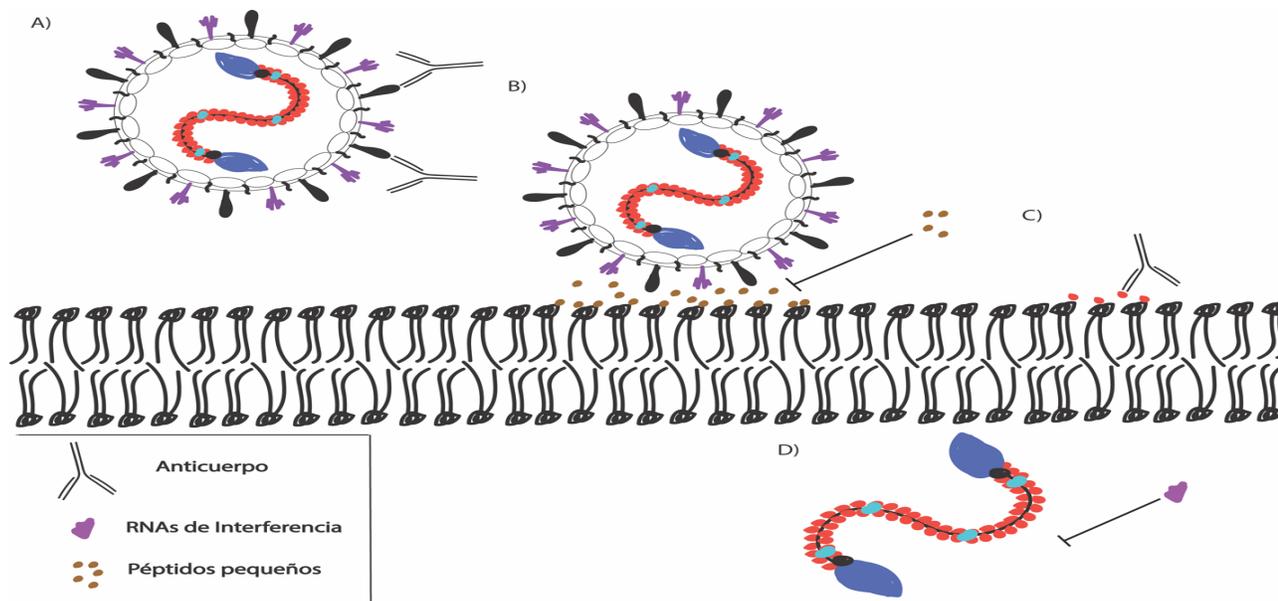


Figura 2: Terapias en desarrollo contra VRSh. A) Anticuerpos neutralizantes contra proteínas de superficie de VRSh. B) Moléculas pequeñas que impiden la unión y fusión del virus a la membrana de la célula del hospedero. C) Anticuerpos contra proteína VRSh expresadas en membrana celular. D) ARNs de interferencia que impiden la traducción y transcripción del virus.

Además, se ha caracterizado que la vacuna es capaz de inducir la proliferación y maduración de Linfocitos B, los cuales a su vez son capaces de secretar anticuerpos con un isotipo Ig G2a, los cuales se han descrito como óptimos para promover la eliminación completa de patógenos virales, en contraposición a los isotipos IgG1 e IgG3, que se reportan comúnmente en la infección (103). Así, esta vacuna es capaz de inducir una respuesta celular y humoral protectora contra la infección con VRSh. Actualmente esta rBCG-N-VRSh se encuentra siendo evaluada en un estudio clínico de fase I para determinar su seguridad y transmisibilidad, para eventualmente ser aceptada de manera formal como profilaxis contra la infección por este virus.

Conclusiones

El VRSh sigue siendo sin duda una causa importante de enfermedad respiratoria en la población susceptible. Además, tal como se hace notar a través de la revisión, también genera un espectro de manifestaciones clínicas que van más allá de la manifestación respiratoria y que incluyen el sistema nervioso central, renal, hepático y cardíaco. Desde este punto de vista es importante generar una nueva visión sobre el abordaje de la enfermedad y sus posibles consecuencias no solo a nivel respiratorio. Teniendo en cuenta que actualmen

te no existen vacunas aprobadas o terapias 100% efectivas para prevenir las enfermedades graves causadas por VRSh, es un gran desafío y responsabilidad para la comunidad científica poder seguir investigando en desarrollar nuevas alternativas que puedan prevenir esta enfermedad. En este sentido, Chile se ha posicionado como un país pionero en el desarrollo de nuevas terapias contra el VRSh, con lo cual estaría no solo generando un impacto a nivel de salud, sino también social, económico y familiar. Es importante también que, basados en las guías internacionales y en la realidad nacional, se puedan generar mejores políticas públicas para el abordaje y prevención de esta enfermedad.

Agradecimientos:

Instituto Milenio de Inmunología e Inmunoterapia. Proyecto COPEC-UC 2016 R772

Referencias Bibliográficas

1. ISP, Ministerio de Salud G de C. Informe de Circulación de Virus Respiratorios [Internet]. Vol. 10. 2017. p. 11. Available from: http://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2017/05/Informe_circulacion_virus_respiratorios_SE21_30-05-2017v2.pdf
2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380(9859):2095–128.

3. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, et al. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* [Internet]. Elsevier Ltd; 2010;375(9725):1545–55. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60206-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60206-1)
4. Rietveld E, C. de Jonge H PJ et al. Costos de hospitalización por virus respiratorio sincial en niños de riesgo. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23:233–4.
5. Organization WH. WHO Global RSV surveillance pilot - objectives [Internet]. 2017. Available from: http://www.who.int/influenza/rsv/rsv_objectives/en/
6. Organization WH. The Weekly Epidemiological Record (WER) [Internet]. 44. 2016. p. 517–24. Available from: <http://www.who.int/wer>
7. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in RSV vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2016;34(26):2870–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.03.109>
8. PATH. RSV Vaccine and mAb Snapshot [Internet]. 2017. Available from: <http://www.path.org/vaccineresources/details.php?i=1562>
9. Collins P, Melero J. Progress in understanding and controlling respiratory syncytial virus: still crazy after all these years. *Virus Res* [Internet]. 2011;162:80–99. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016817021100373X>
10. Amarasinghe GK, Bào Y, Basler CF, Bavari S, Beer M, Beijerman N, et al. Taxonomy of the order Mononegavirales: update 2016. *Arch Virol*. 2016;161(8):2351–60.
11. Hacking D, Hull J. Respiratory syncytial virus - Viral biology and the host response. *J Infect*. 2002;45(1):18–24.
12. Gan SW, Tan E, Lin X, Yu D, Wang J, Tan GMY, et al. The small hydrophobic protein of the human respiratory syncytial virus forms pentameric ion channels. *J Biol Chem*. 2012;287(29):24671–89.
13. Johnson SM, McNally BA, Ioannidis I, Flano E, Teng MN, Oomens AG, et al. Respiratory Syncytial Virus Uses CX3CR1 as a Receptor on Primary Human Airway Epithelial Cultures. *PLoS Pathog*. 2015;11(12):1–16.
14. Chirkova T, Lin S, Oomens AGP, Gaston KA, Boyoglu-Barnum S, Meng J, et al. CX3CR1 is an important surface molecule for respiratory syncytial virus infection in human airway epithelial cells. *J Gen Virol* [Internet]. 2015;96(9):2543–56. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26297201%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4635495>
15. Tayyari F, Marchant D, Moraes TJ, Duan W, Mastrangelo P, Hegele RG. Identification of nucleolin as a cellular receptor for human respiratory syncytial virus. *Nat Med* [Internet]. Nature Publishing Group; 2011;17(9):1132–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm.2444>
16. Espinoza JA, Bohmwald K, Cespedes PF, Gomez RS, Riquelme SA, Cortes CM, et al. Impaired learning resulting from respiratory syncytial virus infection. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2013;110(22):9112–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3670318/pdf/pnas.201217508.pdf>
17. Espinoza JA, Bohmwald K, Cespedes PF, Riedel CA, Bueno SM, Kalgieris AM. Modulation of host adaptive immunity by hRSV proteins. *Virulence* [Internet]. 2014;5(7):740–51. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25513775%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC4189880>
18. Marr N, Turvey SE. Role of human TLR4 in respiratory syncytial virus-induced NF- κ B activation, viral entry and replication. *Innate Immun* [Internet]. 2012;18(6):856–65. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/1753425912444479>
19. Kwilas S, Liesman RM, Zhang L, Walsh E, Pickles RJ, Peeples ME. Respiratory syncytial virus grown in Vero cells contains a truncated attachment protein that alters its infectivity and dependence on glycosaminoglycans. *J Virol*. 2009;83(20):10710–8.
20. Jha A, Jarvis H, Fraser C, J.M. Openshaw P. Respiratory syncytial virus. SARS, MERS other Viral Lung Infection [Internet]. 2016;84–109. Available from: <http://ers-publications.com/lookup/doi/10.1183/2312508X.10010315>
21. Araujo GC, Silva RHT, Scott LPB, Araujo AS, Souza FP, de Oliveira RJ. Structure and functional dynamics characterization of the ion channel of the human respiratory syncytial virus (hRSV) small hydrophobic protein (SH) transmembrane domain by combining molecular dynamics with excited normal modes. *J Mol Model* [Internet]. Journal of Molecular Modeling; 2016;22(12). Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00894-016-3150-6>
22. Fuentes S, Tran KC, Luthra P, Teng MN, He B. Function of the Respiratory Syncytial Virus Small Hydrophobic Protein. *J Virol* [Internet]. 2007;81(15):8361–6. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02717-06>
23. Aserjo A, Villanueva N. Phosphorylation of the human respiratory syncytial virus P protein mediates M2-2 regulation of viral RNA synthesis, a process that involves two P proteins. *Virus Res* [Internet]. Elsevier B.V.; 2016;211:117–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virusres.2015.10.011>
24. Cowton VM, McGivern DR, Fearn R. Unravelling the complexities of respiratory syncytial virus RNA synthesis. *J Gen Virol*. 2006;87(7):1805–21.
25. Gould PS, Easton AJ. Coupled translation of the second open reading frame of M2 mRNA is sequence dependent and differs significantly within the subfamily Pneumovirinae. *J Virol* [Internet]. 2007;81(16):8488–96. Available from: <http://jvi.asm.org/content/81/16/8488.full>
26. Straub CP, Lau W-H, Preston FM, Headlam MJ, Gorman JJ, Collins PL, et al. Mutation of the elongin C binding domain of human respiratory syncytial virus non-structural protein 1 (NS1) results in degradation of NS1 and attenuation of the virus. *J Virol* [Internet]. BioMed Central Ltd; 2011;8(1):252. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3121706&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
27. Kumar RK, Foster PS, Rosenberg HF. Respiratory viral infection, epithelial cytokines, and innate lymphoid cells in asthma exacerbations. *J Leukoc Biol* [Internet]. 2014;96(3):391–6. Available from: <http://www.jleukbio.org/cgi/doi/10.1189/jlb.3R10314-129R>
28. Cully M. Lung disease: IL-25 blockade could reduce virus-associated asthma attacks. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. Nature Publishing Group; 2014;13(11):810–1. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nrd4473>
29. Bohmwald K, Espinoza JA, Becerra D, Rivera K, Lay MK, Bueno SM, et al. Inflammatory damage on respiratory and nervous systems due to hRSV infection. *Curr Opin Immunol*. 2015;36:14–21.
30. Corti D, Bianchi S, Vanzetta F, Minola A, Perez L, Agatic G, et al. Cross-neutralization of four paramyxoviruses by a human monoclonal antibody. *Nature* [Internet]. Nature Publishing Group; 2013;501(7467):439–43. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nature12442>
31. Magro M, Mas V, Chappell K, Vazquez M, Cano O, Luque D, et al. Neutralizing antibodies against the preactive form of respiratory syncytial virus fusion protein offer unique possibilities for clinical intervention. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2012;109(8):3089–94. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1115941109>
32. Jason S McLellan, Man Chen, Sherman Leung, Kevin W Graepel, Xiulian Du, Yongping Yang, Tongqing Zhou, Ulrich Baxa, Etsuko Yasuda, Tim Beaumont, Azad Kumar, Kayvon Modjarrad, Zizheng Zheng, Min Zhao, Ningshao Xia, Peter D Kwong BSG. Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody. *Science* (80-). 2013;340(6136):1113–7.
33. Lee YN, Suk Hwang H, Kim MC, Lee YT, Cho MK, Kwon YM, et al. Recombinant influenza virus carrying the conserved domain of respiratory syncytial virus (RSV) G protein confers protection against RSV without inflammatory disease. *Virology* [Internet]. Elsevier; 2015;476:217–25. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.virol.2014.12.004>
34. Cespedes PF, Bueno SM, Ramirez BA, Gomez RS, Riquelme SA, Palavecino CE, et al. Surface expression of the hRSV nucleoprotein impairs immunological synapse formation with T cells. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 2014;111(31):E3214–23. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.1400760111>
35. Hansbro PM, Starkey MR, Mattes J, Horvat JC. Pulmonary immunity during respiratory infections in early life and the development of severe asthma. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(1):S297–302.
36. Yu-tze Ng, MBBS, FRACP; Christopher Cox, MD; Jane Atkins, MD; Ian J. Butler, MBBS F. Encephalopathy associated with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Child Neurol*. 2001;16(2):105–8.
37. Morichi S, Morishita N, Ishida Y, Oana S, Yamanaka G, Kashiwagi Y, et al. Examination of neurological prognostic markers in patients with respiratory syncytial virus-associated encephalopathy. *Int J Neurosci* [Internet]. 2016;7454(January):1–23. Available from: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/00207454.2016.1138951>
38. Morichi S, Kawashima H, Ioi H, Ushio M, Yamanaka G, Kashiwagi Y, et al. Cerebrospinal fluid NOx (nitrite/nitrate) in RSV-infected children with CNS symptoms [Internet]. Vol. 59, *Journal of Infection*. W.B. Saunders; 2009 [cited 2017 Oct 23]. p. 299–301. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445309002059?via%3Dihub#bib1>
39. Rezaee F, Gibson LF, Piktel D, Othumpangat S, Piedimonte G. Respiratory syncytial virus infection in human bone marrow stromal cells. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2011;45(2):277–86.
40. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection—a systematic review. *Crit Care*. 2006;10(4):R107.
41. Eisenhut M, Thorburn K, Ahmed T. Transaminase levels in ventilated children with respiratory syncytial virus bronchiolitis. *Intensive Care Med*. 2004;30(5):931–4.
42. ARMSTRONG DS, MENAHEM S. Cardiac arrhythmias as a manifestation of acquired heart disease in association with paediatric respiratory syncytial virus infection. *J Paediatr Child Health*. 1993;29(4):309–11.
43. Esposito S, Salice P, Bosis S, Ghiglia S, Tremolati E, Tagliabue C, et al. Altered cardiac rhythm in infants with bronchiolitis and respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis*. 2010;10:305.
44. Palomino MA, Larrañaga C, Villagra E, Camacho J, Avendaño LF. Adenovirus

and respiratory syncytial virus-adenovirus mixed acute lower respiratory infections in Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2004;23(4):337–41.

45. María Palomino, Francisco Prado, Pamela Salinas MMA. Estudio de costo-efectividad de la profilaxis VRS en Chile. 2008;(1):185–7.

46. Hall CB. The burgeoning burden of respiratory syncytial virus among children. *Infect Disord Drug Targets* [Internet]. 2012;12(2):92–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22335498>

47. Tapia LI, Ampuero S, Palomino MA, Luchsinger V, Aguilar N, Ayarza E, et al. Respiratory syncytial virus infection and recurrent wheezing in Chilean infants: A genetic background? *Infect Genet Evol* [Internet]. 2013;16:54–61. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.meegid.2012.12.030>

48. Byington CL, Wilkes J, Korgenski K, Sheng X. Respiratory Syncytial Virus-Associated Mortality in Hospitalized Infants and Young Children. *Pediatrics* [Internet]. 2015;135(1):e24–31. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2151>

49. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K, Black RE. WHO estimates of the causes of death in children. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2005;365(9465):1147–52. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673605718778>

50. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bull World Health Organ*. 2008;86(5):408–16.

51. Wright, PF CF. Generic protocol to examine the incidence of lower respiratory infection due to respiratory syncytial virus in children less than five years of age Field test version. *World Heal Organ Doc*. 2000;

52. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, Brammer L, Cox N, Anderson LJ. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179–86.

53. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979–1997. *J Infect Dis*. 2001;183(1):16–22.

54. Scheltema NM, Gentile A, Lucion F, Nokes DJ, Munywoki PK, Madhi SA, et al. Global respiratory syncytial virus-associated mortality in young children (RSV GOLD): a retrospective case series. *Lancet Glob Heal* [Internet]. 2017;5(10):e984–91. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2214109X17303443>

55. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EAF. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: A developed country perspective. *Respir Med*. 2002;96(SUPPL. 2):1–7.

56. Nokes DJ. Respiratory Syncytial Virus Disease Burden in the Developing World. In: *Respiratory Syncytial Virus*. 2007. p. 349.

57. Sutanto A, Gessner BD, Djantik I, Steinhoff M, Murphy H, Nelson C, et al. Acute respiratory illness incidence and death among children under two years of age on Lombok Island, Indonesia. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2002;66(2):175–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12135290>

58. Weber MW, Milligan P, Sanneh M, Awemoyi A, Dakour R, Schneider G, et al. An epidemiological study of RSV infection in the Gambia. *Bull World Health Organ*. 2002;80(7):562–8.

59. Walsh EE. Respiratory Syncytial Virus Infection: An Illness for All Ages. *Clin Chest Med* [Internet]. Elsevier Inc; 2017;38(1):29–36. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.11.010>

60. Allison MalloyAnn Falsey TR. Current Topics in Microbiology and Immunology Challenges and Opportunities for Respiratory Syncytial Virus Vaccines. In: *Current Topics in Microbiology and Immunology*. 2013. p. 211–31.

61. Cherukuri A, Patton K, Gasser RA, Zuo F, Woo J, Esser MT, et al. Adults 65 years old and older have reduced numbers of functional memory T cells to respiratory syncytial virus fusion protein. *Clin Vaccine Immunol*. 2013;20(2):239–47.

62. Looney RJ, Falsey AR, Walsh E, Campbell D. Effect of aging on cytokine production in response to respiratory syncytial virus infection. *J Infect Dis* [Internet]. 2002;185(5):682–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11865426>

63. Chemaly RF, Shah DP, Boeckh MJ. Management of respiratory viral infections in hematopoietic cell transplant recipients and patients with hematologic malignancies. *Clin Infect Dis*. 2014;59(Suppl 5):S344–51.

64. Sundaram ME, Meece JK, Sifakis F, Gasser RA, Belongia EA. Medically attended respiratory syncytial virus infections in adults aged >=50 years: Clinical characteristics and outcomes. *Clin Infect Dis*. 2014;58(3):342–9.

65. Lee N, Lui GCY, Wong KT, Li TCM, Tse ECM, Chan JYC, et al. High Morbidity and Mortality in Adults Hospitalized for Respiratory Syncytial Virus Infections. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2013;57(8):1069–77. Available from: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1093/cid/cit471>

66. Hall CB, Long CE, Schnabel KC. Respiratory Syncytial Virus Infections in Previously Healthy Working Adults. *Clin Infect Dis* [Internet]. 2001;33(6):792–6. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1086/322657>

67. AR Falsey, PA Hennessey, MA Formica, Christopher Cox and EW. Respiratory Syncytial Virus Infection in Elderly and High-Risk Adults. *N Engl J Med*. 2005;352(17):1749–59.

68. Widmer K, Griffin MR, Zhu Y, Williams J V., Talbot HK. Respiratory syncytial virus- and human metapneumovirus-associated emergency department and hospital burden in adults. *Influenza Other Respi Viruses*. 2014;8(3):347–52.

69. Falsey AR, Becker KL, Swinburne AJ, Nysten ES, Formica MA, Hennessey PA, et al. Bacterial complications of respiratory tract viral illness: A comprehensive evaluation. *J Infect Dis*. 2013;208(3):432–41.

70. Shah DP, Ghantaji SS, Shah JN, El Taoum KK, Jiang YJ, Popat U, et al. Impact of aerosolized ribavirin on mortality in 280 allogeneic haematopoietic stem cell transplant recipients with respiratory syncytial virus infections. *J Antimicrob Chemother*. 2013;68(8):1872–80.

71. Avendaño LF, Palomino MA, Avendan LF, Ange M, Larran C. Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infection in Chile (1989 to 2000) Surveillance for Respiratory Syncytial Virus in Infants Hospitalized for Acute Lower Respiratory Infection in Chile (1989. 2003;41(10):4879–82.

72. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM, et al. Clinical Practice Guideline: The Diagnosis, Management, and Prevention of Bronchiolitis. *Pediatrics* [Internet]. 2014;134(5):e1474–502. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/peds.2014-2742>

73. Mejias A, Ramilo O. New options in the treatment of respiratory syncytial virus disease. *J Infect* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;71(S1):S80–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jinf.2015.04.025>

74. Emmett GA. Bronchodilators for bronchiolitis-should they be used routinely? ..reducing waste in child health one intervention at a time *Eco-Paediatrics Evidence-Based Child Heal*. 2014;9(2):301–2.

75. Ison MG. Antiviral Treatments. *Clin Chest Med*. 2017;38(1):139–53.

76. Group TPS. Reduction of Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Among Premature Infants and Infants With Bronchopulmonary Dysplasia Using Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prophylaxis. *Pediatrics*. 1997;99(1):93–9.

77. Siber GR, Leszczynski J, Pena-Cruz V, Ferren-Gardner C, Anderson R, Hemming VG, et al. Protective Activity of a Human Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Prepared from Donors Screened by Microneutralization Assay. *J Infect Dis*. 1992;165(3):456–63.

78. Robinson JL, Le Saux N. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health*. 2015;20(6):321–33.

79. Group T impact-RS. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Paediatrics*. 1998;102(3):531–7.

80. Huang K, Incognito L, Cheng X, Ulbrandt ND, Wu H. Respiratory Syncytial Virus-Neutralizing Monoclonal Antibodies Motavizumab and Palivizumab Inhibit Fusion. *J Virol* [Internet]. 2010;84(16):8132–40. Available from: <http://jvi.asm.org/cgi/doi/10.1128/JVI.02699-09>

81. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum Vaccin Immunother* [Internet]. Taylor & Francis; 2017;13(9):0. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2017.1337614%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28605249>

82. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003;143(4):532–40.

83. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, et al. Observed Effectiveness of Palivizumab for 29–36-Week Gestation Infants. *Pediatrics* [Internet]. 2016;132(2):E341. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27432850>

84. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Vrca VB BB. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Rev J*. 2013;8(6):2243–376.

85. Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. Cost-effectiveness of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis in Various Indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* [Internet]. 2011;165(6):498–505. Available from: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/archpediatrics.2010.298>

86. Cetinkaya M, Oral TK, Karatekin S, Cebeci B, Babayigit A, Yesil Y. Efficacy of palivizumab prophylaxis on the frequency of RSV-associated lower respiratory tract infections in preterm infants: determination of the ideal target population for prophylaxis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases*; 2017;36(9):1629–34.

87. Committee, Committee on Infectious Diseases BG. Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* [Internet]. 2014;134(2):e620–38. Available from: <http://pediatrics.aappublications.org/cgi/>

doi/10.1542/peds.2014-1666

88. FONASA. Profilaxis de la infección por VRS para prematuros con y sin displasia broncopulmonar. 2017.
89. Gill MA, Welliver Sr RC. Motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants. *Expert Opin Biol Ther* [Internet]. 2009;9(10):1335–45. Available from: <http://www.tandfonline.com/action/journalInformation?journalCode=iebt20%5Cnhttp://dx.doi.org/10.1517/14712590903287499>
90. Robbie GJ, Criste R, Dall'Acqua WF, Jensen K, Patel NK, Losonsky GA, et al. A novel investigational Fc-modified humanized monoclonal antibody, motavizumab-YTE, has an extended half-life in healthy adults. *Antimicrob Agents Chemother*. 2013;57(12):6147–53.
91. Mejias A, Garcia-Maurino C, Rodriguez-Fernandez R, Peebles ME, Ramilo O. Development and clinical applications of novel antibodies for prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection. *Vaccine* [Internet]. Elsevier Ltd; 2017;35(3):496–502. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.09.026>
92. Roymans D, De Bondt HL, Arnoult E, Geluykens P, Gevers T, Van Ginderen M, et al. Binding of a potent small-molecule inhibitor of six-helix bundle formation requires interactions with both heptad-repeats of the RSV fusion protein. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2010;107(1):308–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19966279%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2806771>
93. Cianci C, Langley DR, Dischino DD, Sun Y, Yu KL, Stanley A, et al. Targeting a binding pocket within the trimer-of-hairpins: small-molecule inhibition of viral fusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2004;101(42):15046–51. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15469910%5Cnhttp://www.pnas.org/content/101/42/15046.full.pdf
94. Zhang W, Yang H, Kong X, Mohapatra SSS, Juan-Vergara HS, Hellermann G, et al. Inhibition of respiratory syncytial virus infection with intranasal siRNA nanoparticles targeting the viral NS1 gene. *Nat Med* [Internet]. 2005;11(1):56–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619625>
95. Bitko V, Musiyenko A, Shulyayeva O, Barik S. Inhibition of respiratory viruses by nasally administered siRNA. *Nat Med* [Internet]. 2005;11(1):50–5. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/nm1164>
96. DeVincenzo J, Lambkin-Williams R, Wilkinson T, Cehelsky J, Nochur S, Walsh E, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of an RNAi-based therapy directed against respiratory syncytial virus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010;107(19):8800–5.
97. Mejías A, Chávez-bueno S, Ríos AM, Saavedra-lozano J, Aten MF, Kapur P, et al. Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Neutralizing Antibody Decreases Lung Inflammation , Airway Obstruction , and Airway Hyperresponsiveness in a Murine RSV Model Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Neutralizing Antibody Decreases Lung Inflammation. 2004;48(5):1811–22.
98. Mejías A, Chávez-bueno S, Ríos AM, Aten MF, Raynor B, Peromingo E, et al. Comparative Effects of Two Neutralizing Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Monoclonal Antibodies in the RSV Murine Model : Time versus Potency Comparative Effects of Two Neutralizing Anti-Respiratory Syncytial Virus (RSV) Monoclonal Antibodies in . 2005;49(11):4700–7.
99. DeVincenzo JP, Whitley RJ, Mackman RL, Scaglioni-Weinlich C, Harrison L, Farrell E, et al. Oral GS-5806 Activity in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med* [Internet]. 2014;371(8):711–22. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1401184>
100. DeVincenzo JP, McClure MW, Symons JA, Fathi H, Westland C, Chanda S, et al. Activity of Oral ALS-008176 in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. *N Engl J Med* [Internet]. 2015;373(21):2048–58. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1413275>
101. Bueno SM, González PA, Cautivo KM, Mora JE, Leiva ED, Tobar HE, et al. Protective T cell immunity against respiratory syncytial virus is efficiently induced by recombinant BCG. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008;105(52):20822–7. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2634951&tool=pmcentrez&rendertype=abstract%5Cnhttp://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19075247%5Cnhttp://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC2634951>
102. Céspedes PF, Rey-Jurado E, Espinoza JA, Rivera CA, Canedo-Marroqu??n G, Bueno SM, et al. A single, low dose of a cGMP recombinant BCG vaccine elicits protective T cell immunity against the human respiratory syncytial virus infection and prevents lung pathology in mice. *Vaccine*. 2017;35(5):757–66.
103. Gálvez NMS, Soto JA, Kalergis AM. New insights contributing to the development of effective vaccines and therapies to reduce the pathology caused by hRSV. *Int J Mol Sci*. 2017;18(8).

El estado del arte de la terapia de células madre

Gonzalo Grebe Barros¹

1. Asesor de Dirección del Instituto de Salud Pública de Chile.

Correspondencia a: Gonzalo Grebe, gonzalo.grebe@ispch.cl

La presente comunicación no pretende ser exhaustiva en lo que respecta a los formidables avances en el conocimiento especialmente científico básico en células madre. Así dicho, nos hemos centrado en lo que hoy se puede avalar como tratamientos eficaces en enfermedades específicas y señalar que en un sin número de patologías y de aplicaciones hoy existentes, aún no hay claras evidencias que demuestren su calidad, eficacia y seguridad.

Enfermedades como el Cáncer, Diabetes, Isquemia crítica crónica, Infarto del miocardio, Parkinson, Insuficiencia Cardíaca, Osteoartritis, Daño hepático crónico, degeneración macular etc., están siendo motivo de estudio en la búsqueda de una alternativa a la mejora de la salud de estos pacientes (1).

Así, en las últimas décadas las células madre han entusiasmado al mundo científico y a las personas con la esperanza de que se conviertan en una herramienta eficaz y eficiente en el campo de la medicina regenerativa.

Por otro lado el marketing de prácticas con células madre, sin evidencia científica, es especialmente preocupante en los casos de pacientes con enfermedades o lesiones graves y que viajan a otro país (turismo médico) o bien localmente se someten a tratamientos supuestamente basados en “terapias” o “curaciones” que caen fuera de la esfera de una práctica médica estándar (2,3).

Las clínicas que divulgan el uso de células madre con interés comercial, han sido ampliamente divulgadas en la prensa y operan extensamente en el mundo sin ninguna limitación o regulación. Esta industria comercial de células madre no regulada, no solamente es poten-

cialmente riesgosa para el ser humano sino que también dificulta la realización de estudios de terapia de células madre en ensayos clínicos (2).

Si bien las células madre derivadas de sangre periférica o médula hematopoyética su seguridad y eficacia están bien establecidas para aliviar o incluso curar enfermedades muy bien definidas, cada vez más se utilizan células madre somáticas (mesenquimales) provenientes de tejido adiposo o de otras fuentes para tratar múltiples enfermedades ortopédicas, neurológicas y cardiovasculares bajo la afirmación de una supuesta y revolucionaria capacidad para sanar, lo que aún no está sustentado en una evidencia convincente originada en ensayos clínicos adecuados y bien controlados.

La existencia de enfermedades aún incurables y la divulgación de terapias potencialmente salvadoras en base a células madre somáticas, han facilitado su aplicación por parte de algunos profesionales de la salud como “terapias milagrosas” a pacientes que están dispuestos a todo con tal de recuperarse (4). Para algunos esta opción es la única que ofrece esperanzas a pacientes con enfermedades para las cuales todavía no hay cura posible, a pesar que su efectividad es incierta, su aplicación muy onerosa como también tiene un elevado beneficio económico a los especialistas que la aplican.

En general la ISSCR (International Society for Stem Cell Research) condena el uso de células madre sin evidencia científica o sus derivados, fuera de un ensayo clínico, particularmente cuando los pacientes deben pagar por el servicio (5,6). Por su ética profesional, ningún científico o clínico deberían participar en estas actividades.

Los agentes reguladores en países donde se ofrecen estas terapias ilegítimas, tienen la responsabilidad de prevenir la explotación de los pacientes y si fuese necesario, cerrar clínicas fraudulentas y llevar a cabo acciones disciplinarias contra aquellas clínicas que estén involucradas (7).

La mayor parte de las células madre son productos novedosos, en que los científicos y clínicos no tienen una gran experiencia en tratamiento de pacientes. Todos los productos basados en células son y presentan nuevos retos en su procesamiento, producción y preparación. Aún no se han delineado todos los procedimientos estándares posibles para procesar estas células. Así, los productos mínimamente manipulados, como células mantenidas en cultivo por cortos períodos de tiempo, normalmente menos de 48 horas en condiciones de no-proliferación, requieren caracterizaciones menos tediosas y controles, que los productos celulares sometidos a extensas manipulaciones *ex vivo* (5). Se considerarán también condiciones y controles diferentes dependiendo de la fuente de células (autólogas o alogénicas), su potencial diferenciación (unipotente frente a multipotente), indicación de uso (para funciones homólogas frente a no homólogas), persistencia en el paciente e integración de las células en tejidos y órganos (encapsulación por ejemplo) (5).

Tanto científicos como clínicos que dirigen investigaciones con células madre, deberán asegurar que el material biológico humano ha sido obtenido de acuerdo con los principios aceptados de ética de la investigación (4). Además, según la normativa que regula la obtención de sangre, tejidos y órganos con las consideraciones adicionales específicas de la derivación de células humanas embrionarias.

El propósito de los estudios preclínicos es generar las evidencias de la seguridad del producto y establecer pruebas de concepto para el efecto terapéutico deseado. Así, antes de iniciar un estudio clínico con células madre en humanos, se debiera tener evidencias sólidas en modelos apropiados *in vitro* y/o en modelos animales similares que avalen los posibles resultados de una respuesta clínica positiva. Es un principio básico que los estudios preclínicos deben ser sometidos al criterio riguroso e independiente de evaluadores, y a controles reguladores antes de iniciar un ensayo clínico.

La integración fisiológica y reconstitución tisular estable son hitos de la terapia basada en células madre para la mayoría de sus aplicaciones a enfermedades. Por lo tanto, los estudios preclínicos deberán demostrar pruebas de concepto sólidas para un determinado efecto terapéutico.

En este contexto, hay quienes afirman que las células madre somáticas tienen una capacidad única para restaurar la salud, porque son capaces de percibir el ambiente donde se implantan y diferenciarse allí para reparar el tejido dañado, a pesar de que hasta ahora no hay pruebas científicas que respalden este argumento (8). Así, el mayor desafío ha sido la obtención de un número adecuado en calidad y cantidad de células madre somáticas. En los estudios iniciales se usó células obtenidas de gelatina de Wharton's, médula ósea y tejido adiposo.

Se demostró que células obtenidas de tejido adiposo tenían múltiples ventajas. En el caso de la médula ósea el porcentaje de células somáticas era de 0.001% a 0.004% de las células nucleadas. En contraste, las células somáticas representan aproximadamente el 2% de las células nucleadas de la grasa lipo aspirada (9). Así 1ml de médula ósea contiene entre 100 a 1000 células madre somáticas, 1 gramo de grasa contiene aproximadamente 5000 células madre. Además la médula ósea puede ser obtenida en cantidades limitadas, el tejido adiposo generalmente está disponible en abundancia. De esta manera, se puede estimar que la vía preferente de obtención de células madre somáticas sería el tejido adiposo, para la terapia experimental con células madre somáticas ya sea para afecciones hepáticas u otras (9).

Otro punto importante a considerar es la dosis de células madre somáticas "adecuada" a administrar para su uso clínico, la cual debiera ser de 1×10^8 . Según autores se requieren 20 kg. de tejido adiposo para aislar esta cantidad (9). Para resolverlo se requiere realizar una expansión de la población celular extraída y aislada mediante cultivo celular del tejido lipo aspirado que se logra expandir a 10^3 después de cuatro pasajes durante 14 días (9).

En el caso de afecciones neurológicas, en estudios de Fase I/II trasplantando células madre somáticas a

pacientes portadores de esclerosis lateral amiotrofia (ELA) se ha demostrado que no tiene efectos colaterales indeseables y sería efectivo en disminuir la velocidad de progresión de la enfermedad (10). En la enfermedad de Parkinson (EP), caracterizada por la reducción de neuronas dopaminérgicas en el núcleo estriado que se traduce en una disminución del control y capacidad motora. Usando un modelo de EP en rata, se ha demostrado que el trasplante de células fetales que expresan serotonina podría constituir una opción de tratamiento futuro (10,11).

Al inicio, las investigaciones sobre el comportamiento y características de las células madre somáticas, dependieron del uso de células madre extraídas de embriones humanos lo que provocó un gran dilema ético, científico y religioso (4). Este dilema fue superado con la introducción de las induced Pluripotential Stem Cells (iPS), generadas de otras células madre adultas, que fueron descubiertas por el científico japonés Shinya Yamanaka (12).

Yamanaka junto al británico John Bertrand Gurdon, obtuvieron el Premio Nobel de Medicina el año 2012 por su investigación y descubrimiento de las células iPS que poseen la capacidad de convertirse en cualquier tipo celular especializado. El año 2006 en su laboratorio logró generar in vitro este tipo de células con características que hasta entonces eran exclusivas de células embrionarias. Sus primeros resultados los obtuvieron a partir de células adultas de piel de ratones, y el año 2007, obtuvo con éxito similares resultados al generar células iPS a partir de células de piel humana (12).

Al año 2015, algo más de una década desde el descubrimiento de Yamanaka (13) más de 5400 artículos relacionados se han publicado. Inicialmente muchos investigadores creyeron que la terapia regenerativa, usando células diferenciadas desde células iPS serían reconocidas como propias si eran implantadas en el donante original, eliminando así la necesidad de inmunosupresión prolongada. Sin embargo, estudios posteriores en animales han demostrado algún grado de inmunogenicidad por parte de células iPS, significando que estas pueden ser reconocidas y destruidas por el sistema inmune del hospedero. Por otro lado, el primer ensayo clínico humano en Japón, usando iPS derivada de células del epitelio retinal pigmentado,

para tratar la degeneración macular relacionado a la edad, dio la oportunidad para evaluar tanto su eficacia, como también observar resultados negativos (8).

Sin duda el uso de iPS constituye un modelo atractivo para modelar variantes genéticas para estudiar las consecuencias moleculares en un tipo celular. La tecnología iPSC reprograma una célula somática madura en una célula madre pluripotencial, que conserva las características genéticas del paciente. Estas células iPS entonces, pueden diferenciarse en múltiples diferentes tejidos (12,14). Esto puede ser logrado mediante la edición de un nucleótido, que introduce o revierte mutaciones en iPSC, y se observará cambios en el fenotipo de célula terminal diferenciada.

En el campo de la investigación mediante iPSC los estudios en acondroplasia publicados por Yamashita (14) han sido excitantes al establecer un método que permite diferenciar iPSC en condrocitos y formar cartílago. Esta etapa era crítica para luego desarrollar protocolos de diferenciación hacia células patológicas. Así han logrado producir cartílago anormal durante la diferenciación in vitro de iPSC derivadas de pacientes con acondroplasia, comparados con controles sanos (15). Además ha demostrado que las estatinas, medicamentos de uso habitual para controlar las anomalías del metabolismo lipídico, corrige el cartílago anormal generado de las células iPSC de esta experiencia (15).

En la actualidad, células madre somáticas de médula ósea y tejido adiposo están siendo usadas para tratar múltiples enfermedades como ortopédicas y neurológicas (1,16). A menudo estas células ya sean de fuentes autólogas o alogénicas son usadas en la práctica en base a mínimas evidencias clínicas en cuanto a inocuidad y eficacia, algunas veces bajo el argumento que constituye un tratamiento revolucionario para variadas patologías o condiciones. Las células progenitoras somáticas caracterizadas por Friedenstein durante los años setenta, son un grupo de células madre adultas que fueron aisladas en primer lugar desde médula ósea y descritas como células adherentes de morfología fibroblastoide, con capacidad de diferenciación hacia distintos tipos celulares de tipo mesodérmico como pueden ser los osteoblastos, adipocitos o condrocitos (17).

El año 2006 la Sociedad Internacional de Terapia Celu-

lar propuso cuatro criterios para definir este tipo de células: capacidad para ser adherente en cultivo; expresa los marcadores CD73, CD90 y CD105 en ausencia de los marcadores hematopoyéticos CD34, CD45; capacidad de diferenciarse en condiciones estándar de cultivo en osteoblastos, condrocitos y adipocitos, como también, deben tener la capacidad de auto renovación es decir, durante la división celular solamente una de las células hijas debe sufrir la diferenciación celular; por último, capacidad clonogénica o de diferenciación hacia los tejidos de las diferentes capas embrionarias como ectodermo y endodermo (5).

A pesar de la ausencia de ensayos clínicos controlados que evidencien su eficacia y riesgos, algunos clínicos aseguran que las células madre somáticas tienen la capacidad única de reparar el daño y restablecer la salud porque tienen la capacidad de “entrar en el ambiente tisular” y diferenciarse de manera que puedan reparar el defecto. También se ha argumentado que conducir ensayos controlados y seguir estándares regulatorios para estas terapias promisorias es tan complejo, que es preferible aceptar su uso generalizado en la práctica clínica mientras se desarrollan los ensayos clínicos controlados que al final garanticen su eficacia y se conozcan sus posibles riesgos. Quienes han realizado estas propuestas aseguran que la terapia con células madres es inocua, particularmente si las células tienen origen autólogo (1).

Como hemos señalado la reconstitución hematopoyética y unas pocas indicaciones bien establecidas, el aseverar que las células madre mesenquimales son intrínsecamente capaces de asentarse en el medio ambiente en que han sido inyectadas y adquirir la función que requiere reparar o reemplazar, ya sea cartílago de rodilla dañado, o déficit neurológico, no tiene alguna base científica sólida en humanos. Los datos publicados se refieren mayoritariamente a pequeños ensayos no controlados, frente a unos pocos ensayos controlados y randomizados que no siempre han demostrado la efectividad de los tratamientos de células madre, aún en algunos estudios en condiciones bien sistematizadas tales como en insuficiencia cardíaca y en la enfermedad de injerto versus huésped.

Las revisiones de la literatura recogidas por la Cochrane Heart Group, (2015) (18) referentes a tratamiento

con células madre en el Infarto Agudo de miocardio sugieren que hay evidencias insuficientes para un efecto beneficioso, si bien estas conclusiones provienen de ensayos pequeños que no demuestran diferencias relevantes con grupos control, es necesaria la realización de más estudios. Con respecto a la insuficiencia cardíaca crónica, la Cochrane Heart Group (2016) (19), en una revisión sistemática y meta análisis muestra evidencias de baja calidad, que las células madre derivadas de médula ósea reducen la mortalidad, mejoran la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en un seguimiento a corto y largo plazo, reducen la incidencia de Infarto agudo de miocardio no fatal y que mejora la clasificación funcional según la Asociación Cardiovascular de Nueva York en estos pacientes.

La literatura está saturada de experiencias terapéuticas basadas en opiniones de expertos con la aceptación del paciente, que finalmente han demostrado la ineffectividad o riesgos frente a ensayos bien controlados de terapia estándar. Una de las más desafortunadas aventuras en tiempos contemporáneos fue el uso de células madre autólogas en el tratamiento del cáncer de mama metastásico, que se demostró ser ineffectivo, costoso y riesgoso.

La inocuidad de la terapia en indicaciones diferentes a la reconstitución hematopoyética aún no puede ser garantizada. En un caso reciente, un paciente fue tratado con múltiples inyecciones de células madres alogénicas de diferentes fuentes con la intención de reducir el déficit neurológico secundario a un infarto por obstrucción de la arteria cerebral media. Estas inyecciones se asociaron al desarrollo de una lesión glioproliferativa que lo condujo a la paraplejía que finalmente requirió Radioterapia (20).

Aunque las células madre autólogas pueden aparentemente ser inocuas sin complicaciones, se han reportado efectos adversos. Células madre autólogas inyectadas en un riñón de un paciente en insuficiencia renal secundaria a lupus eritematosos sistémico se ha asociado con el desarrollo de tumor angiomioproliferativo que motivó la nefrectomía (8).

En otra experiencia, las células madre autólogas derivadas de tejido adiposo e inyectadas en el humor vítreo en los ojos de pacientes portadores de degenera-

ción macular, se asoció a empeoramiento de la visión en que dos pacientes fueron declarados legalmente ciegos (8).

Aparentemente la terapia con células madre se debe asociar a una mayor frecuencia de efectos adversos, los que generalmente no son reportados dado que estas terapias son también administradas fuera de investigaciones clínicas.

Las células de mamíferos están compuestas de decenas de miles de proteínas, lípidos, carbohidratos y otras moléculas, todas ellas interactuando de manera compleja. Este problema es desafiante y dificulta el poder predecir el comportamiento celular a priori, al ser integradas a un nuevo ámbito y sólo datos empíricos documentan previamente su inocuidad.

La célula madre posee la capacidad de proliferación y diferenciación a múltiples líneas celulares, como también una función trófica que facilita la reparación tisular y de órgano. En el caso de células madre usadas para la reparación cardíaca comprenden: células madre de médula ósea no fraccionada y células mononucleares; células madre somáticas, células madre hematopoyéticas, células progenitoras endoteliales, células progenitoras miocárdicas, mioblastos esqueléticos, cardiomiocitos fetales y células madre embrionarias. Cada tipo celular tiene sus ventajas y desventajas en su aplicación como terapia celular (21).

Las aplicaciones terapéuticas de células madre en el paciente requieren de una minuciosa selección basada en el potencial de diferenciación, la relativa facilidad de seleccionarla, la capacidad de alcanzar una alta concentración y su potencial expansión in vivo.

Por ejemplo, las células madre mioesqueléticas (SkMbs) son aisladas de biopsias musculares y expandidas in vitro; las células madre endoteliales (EPCs) se ha demostrado que tienen mayor potencial para la angiogénesis y pueden aislarse desde la sangre. Las células madre cardíacas pueden ser aisladas de biopsias, expandidas clonalmente in vitro y diferenciadas en cardiomiocitos. La médula ósea contiene una población heterogénea que incluye ya células diferenciadas y células madre, tales como hematopoyéticas (HSCs), somáticas (MSCs) y células madre endoteliales (EPCs). Debido a su fácil extracción y procesamiento como

también su capacidad de transdiferenciarse a células miocárdicas o vasculares, ha sido la más usada en los ensayos clínicos (21).

Los resultados de los ensayos clínicos de terapias celulares en insuficiencia cardíaca han sido controversiales, en parte dado la falta de uniformidad metodológica, la incertidumbre sobre los mecanismos reparativos de las células madre, las interrogantes sobre el uso de la población celular más apropiada, el método de administración más apropiado y momento de aplicación, como también la baja sobrevida de las células madre e injerto especialmente en un ambiente patológico, lo que en general es reconocido como el mayor impedimento para cualquier forma de terapia celular. Ciertamente, el microambiente de la falla cardíaca consta de un medio hipóxico, más los factores estresantes de inflamación y de oxidación, que alteran la sobrevida de las células trasplantadas (22).

Aunque la diferenciación de las células madre a cardiomiocitos se ha observado en ciertas circunstancias experimentales, los beneficios reparativos predominantes serían consecuencia de mecanismos paracrinos que promueven la angiogénesis, la sobrevida celular, la diferenciación de células del huésped y modulan la respuesta inmune. Por lo tanto, para maximizar la funcionalidad reparativa, la manipulación ex vivo de las células madre mediante medios físicos, genéticos y farmacológicos se han propuesto como medios promisorios para permitir a estas células desarrollarse en el microambiente isquémico (22,23).

Las células madre somáticas son las que más frecuentemente se han empleado en la terapia celular para afecciones cardíacas dado su fácil aislamiento, su rápida expansión y seguridad. Tienen la potencialidad de diferenciarse en osteoblastos, condrocitos, miocitos, fibroblastos, adipocitos y otros fenotipos mesenquimáticos. También tienen efecto inmunosupresor permitiendo trasplantes alogénicos exitosos. Así, existen varias publicaciones que han demostrado mejor recuperación de la función ventricular después del infarto del miocardio en modelos animales, como también en algunos ensayos clínicos (19,24).

Sin embargo, la terapia con células madre somáticas tiene la fatal limitación de la escasa viabilidad de ellas

después de ser aplicada. Sólo el 5% de las células sobreviven a los 14 días en el corazón infartado de cerdo; y en el corazón dañado de rata menos del 0.5% a los 4 días (21).

La muerte de las células madre al ser implantadas puede comenzar aún en la etapa de preparación, ya que su crecimiento es dependiente en gran parte del ambiente de origen lo que se modifica en la preparación del inóculo. La adhesión de las células madre a la matriz es predominantemente vía moléculas integradoras que reprimen señales apoptóticas, mientras que la separación de la matriz tiene un efecto contrario (21). Este efecto es complementado por el microambiente hostil del miocardio dañado que comprende la privación de nutrientes y oxígeno, la desregulación de los mediadores inflamatorios y el bajo pH lo que conduce a una baja sobrevivencia celular. Más aún el daño miocárdico provoca una respuesta inflamatoria que integra neutrófilos y macrófagos los que producen citoquinas inflamatorias que influyen también en la muerte celular (22).

Las tesis originales indicaban que el efecto beneficioso sería resultado de las células madre administradas y su diferenciación en el miocardio del receptor. En cambio, en la actualidad comprendemos que los escasos efectos beneficiosos o ninguno, serían más bien las moléculas paracrina producidas por las células madre, responsables de los efectos de reparación funcional y que estas biomoléculas también reducen la muerte celular de los cardiomiocitos y otras células, beneficiando el tejido dañado del receptor. Sabemos que las células madre secretan una variedad de citoquinas, factores de crecimiento y componentes de la matriz extracelular que se comportan como autocrinas o paracrina (22).

La osteoartritis es una patología degenerativa dolorosa que afecta a millones de pacientes. Los principales tratamientos se centran en el alivio sintomático o en el costoso reemplazo de rodilla que sigue cuando la terapia sintomática ha fracasado. Ha habido numerosos reportes en base a terapia con plasma rico en plaquetas y células madre somáticas orientados a la reducción y alivio del dolor articular (25,26).

Las células madre somáticas, además de su potencial

condrogénico, tienen un mecanismo de acción que incluye efectos tróficos e inmunomoduladores. Si bien el efecto terapéutico preciso no ha sido clarificado, su uso en la práctica clínica se ha incrementado dramáticamente y el concentrado de médula ósea puede representar la forma más inocua y fácil de obtener. Es muy interesante la experiencia publicada por la Clínica Mayo de un trabajo piloto con tratamiento ciego, control placebo y monitorizado por la FDA (27). En 25 pacientes se observó un efecto similar sobre el dolor, tanto en las rodillas tratadas con concentrado de médula ósea, como en las tratadas con placebo, lo que plantea interrogantes sobre el mecanismo de acción que no han sido resueltas. Existen estudios que demuestran que células de concentrado de médula ósea administradas por vía intravascular que circulan a sitios inflamatorios a distancia y se adhieren a los sitios dañados por la inflamación (27).

Las células embrionarias y células madre somáticas tienen un potencial efecto tumorigénico. Las células embrionarias forman teratomas cuando son inyectadas en ratas, y células madre neurales de origen murino pueden transformarse en gliomas malignos con mínimo cambios genéticos. Además, células que rápidamente se dividen en cultivo pueden adquirir mutaciones que predisponen a la transformación maligna (20).

Históricamente muchas innovaciones médicas han sido adoptadas por la práctica clínica sin un ensayo clínico formal. Algunas han sido muy significativas y han supuesto un enorme avance para el tratamiento clínico, mientras que otras han sido inefectivas o incluso perjudiciales.

En el caso de innovaciones médicas usando terapias celulares con células madre o sus derivados, su especial condición, justifica un elevado nivel de precaución. Debido a su novedad científica, pueden comportarse de forma impredecible cuando se inyectan a pacientes. Algunas pruebas médicas usando células madre, pueden inadvertidamente violar el principio ético de “no hacer daño”, produciendo más daño que beneficio (4). El mero hecho de que un procedimiento sea clínicamente innovador no califica como investigación clínica. Esta última persigue producir conocimiento general sobre nuevo tratamiento con células o con drogas o nuevas aproximaciones a la cirugía.

En contraste, la innovación médica, no está diseñada para producir un conocimiento global, sino tiene por objeto generar nuevas formas de cuidados médicos que tengan posibilidad razonable de éxito, para pacientes con pocas o no adecuadas alternativas médicas. Su principal objetivo es mejorar la condición individual del paciente. La innovación médica con células madre somáticas, si bien no es considerada investigación propiamente dicha, debiera igualmente estar sujeta a revisiones científicas y éticas y a la adecuada protección del paciente (28).

En el escenario actual es fundamental crear un clima favorable para la inversión, innovación y la creación de un marco económico y jurídico estable. Por ello es importante dar a conocer la normativa que permita la traslación de las investigaciones básica realizadas en laboratorios de investigación a la clínica y llevada a cabo en laboratorios específicos para la producción celular.

Actualmente, la mayoría de las producciones medicinales de terapias avanzadas están dirigidas a la producción de células humanas, enmarcándose en el ámbito no de la comercialización sino de I+D+I. Por otro lado, los primeros pasos en el desarrollo de las terapias avanzadas se enmarcan en la investigación básica y preclínica, sobre estudios de toxicidad y evaluación de la actividad biológica.

Sea cual sea el fin, ensayo clínico o comercialización, la producción de estos medicamentos debe realizarse en un marco legislativo donde las células, genes y tejidos, con un fin terapéutico, sean considerados medicamentos. Por lo que se requiere laboratorios específicos de producción de medicamentos de terapia celular. Además se deberá regir por las normas de buenas prácticas de fabricación de medicamentos estériles.

Así, nos hemos centrado específicamente en lo que hoy se puede avalar como tratamientos con células madre eficaces en enfermedades específicas y señalar que en un sin número de patologías y de aplicaciones hoy existentes, aún no hay claras evidencias que demuestren su calidad, eficacia y seguridad.

También nos hemos detenido para destacar la existencia de empresas de salud, que hoy exponen a la sociedad nacional sus terapias con células madre sin un

claro y evidente respaldo científico experimental en situaciones de salud y también en el área cosmética, promoviendo lo que se ha denominado internacionalmente el “turismo de células madre” (3).

Es muy entendible que en la sociedad exista una gran esperanza sobre el potencial efecto de las terapias con células madres para mejorar, recuperar la salud de pacientes y curación de enfermedades. Pero eso no es suficiente.

Sin embargo para avanzar y mantener el entusiasmo y responder adecuadamente a las esperanzas de la sociedad y pacientes en este campo emergente, se debiera conocer y entender los riesgos y beneficios después de realizar los procesos terapéuticos basados en los conocimientos científicos. Si no contamos con las evidencias generadas de ensayos terapéuticos serios y con base científica que sustenten el avance de la medicina, no veremos a la terapia de células madres en su total y real potencialidad.

Referencias Bibliográficas

1. Andrews PW, Ben-David U, Benvenisty N, Coffey P, Eggen K, Knowles BB, et al. Assessing the Safety of Human Pluripotent Stem Cells and Their Derivatives for Clinical Applications. *Stem Cell Reports*. 11 de julio de 2017;9(1):1-4.
2. Pamo-Larrauri JM. Riesgo y seguridad de la terapia avanzada. *An Real Acad Farm*. 2014;80(4):683-93.
3. Ventura-Juncá P, Erices A, Santos MJ. Turismo con células madre y requisitos para su uso clínico: desafíos bioéticos más allá del embrión. *Revista médica de Chile*. agosto de 2013;141(8):1034-40.
4. Santos MJ, Ventura-Juncá P. Bioethical aspects of basic research and medical applications of human stem cells. *Biol Res*. 2012;45(3):317-26.
5. International Society for Stem Cell Research, ISSCR. Guía para la Traslación Clínica de las Células Madre [Internet]. International Society for Stem Cell Research; 2010. Disponible en: https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/04-isscr_guia.pdf
6. International Society for Stem Cell Research, ISSCR. Guidelines for stem cell research and clinical translation [Internet]. International Society for Stem Cell Research; 2016. Disponible en: <http://www.isscr.org/docs/default-source/all-isscr-guidelines/guidelines-2016/isscr-guidelines-for-stem-cell-research-and-clinical-translation.pdf?sfvrsn=4>.
7. Matesanz R, Soratti C. Declaración de Quito sobre Terapias Celulares sin evidencia demostrada [Internet]. Red/Consejo Iberoamericano de Donación y Traslante; 2012. Disponible en: https://www.incucai.gov.ar/files/docs-incucai/Celulas-madre/04-isscr_guia.pdf
8. Marks PW, Witten CM, Califf RM. Clarifying Stem-Cell Therapy's Benefits and Risks. *N Engl J Med*. 16 de marzo de 2017;376(11):1007-9.
9. Lin Y-C, Harn H-J, Lin P-C, Chuang M-H, Chen C-H, Lin S-Z, et al. Commercial Production of Autologous Stem Cells and Their Therapeutic Potential for Liver Cirrhosis. *Cell Transplant*. 13 de marzo de 2017;26(3):449-60.
10. Volkman R, Offen D. Concise Review: Mesenchymal Stem Cells in Neurodegenerative Diseases. *Stem Cells*. agosto de 2017;35(8):1867-80.
11. Napoli E, Borlongan CV. Cell Therapy in Parkinson's Disease: Host Brain Repair Machinery Gets a Boost From Stem Cell Grafts. *Stem Cells*. junio de 2017;35(6):1443-5.
12. Takahashi K, Yamanaka S. Induction of pluripotent stem cells from mouse embryonic and adult fibroblast cultures by defined factors. *Cell*. 25 de agosto de 2006;126(4):663-76.

13. Wilson KD, Wu JC. Induced pluripotent stem cells. *JAMA*. 28 de abril de 2015;313(16):1613-4.
14. Yamanaka S. Induced pluripotent stem cells: past, present, and future. *Cell Stem Cell*. 14 de junio de 2012;10(6):678-84.
15. Yamashita A, Morioka M, Kishi H, Kimura T, Yahara Y, Okada M, et al. Statin treatment rescues FGFR3 skeletal dysplasia phenotypes. *Nature*. 25 de septiembre de 2014;513(7519):507-11.
16. Fung M, Yuan Y, Atkins H, Shi Q, Bubela T. Responsible Translation of Stem Cell Research: An Assessment of Clinical Trial Registration and Publications. *Stem Cell Reports*. 9 de mayo de 2017;8(5):1190-201.
17. Friedenstein AJ. Precursor cells of mechanocytes. *Int Rev Cytol*. 1976;47:327-59.
18. Fisher SA, Zhang H, Doree C, Mathur A, Martin-Rendon E. Stem cell treatment for acute myocardial infarction. *Cochrane Database Syst Rev*. 30 de septiembre de 2015;(9):CD006536.
19. Fisher SA, Doree C, Mathur A, Taggart DP, Martin-Rendon E. Stem cell therapy for chronic ischaemic heart disease and congestive heart failure. *Cochrane Database Syst Rev*. 24 de 2016;12:CD007888.
20. Berkowitz AL, Miller MB, Mir SA, Cagny D, Chavakula V, Guleria I, et al. Glioproliferative Lesion of the Spinal Cord as a Complication of «Stem-Cell Tourism». *N Engl J Med*. 14 de julio de 2016;375(2):196-8.
21. Micheu MM, Dorobantu M. Fifteen years of bone marrow mononuclear cell therapy in acute myocardial infarction. *World J Stem Cells*. 26 de abril de 2017;9(4):68-76.
22. Der Sarkissian S, Lévesque T, Noiseux N. Optimizing stem cells for cardiac repair: Current status and new frontiers in regenerative cardiology. *World J Stem Cells*. 26 de enero de 2017;9(1):9-25.
23. Ying Q-L, Smith A. The Art of Capturing Pluripotency: Creating the Right Culture. *Stem Cell Reports*. 6 de junio de 2017;8(6):1457-64.
24. Bartolucci J, Verdugo FJ, González PL, Larrea RE, Abarzua E, Goset C, et al. Safety and Efficacy of the Intravenous Infusion of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Patients With Heart Failure: A Phase 1/2 Randomized Controlled Trial (RIMECARD Trial [Randomized Clinical Trial of Intravenous Infusion Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Cardiopathy]). *Circ Res*. 27 de octubre de 2017;121(10):1192-204.
25. Fierro FA, Nolte JA, Adamopoulos IE. Concise Review: Stem Cells in Osteoimmunology. *Stem Cells*. junio de 2017;35(6):1461-7.
26. Jo CH, Lee YG, Shin WH, Kim H, Chai JW, Jeong EC, et al. Intra-articular injection of mesenchymal stem cells for the treatment of osteoarthritis of the knee: a proof-of-concept clinical trial. *Stem Cells*. mayo de 2014;32(5):1254-66.
27. Shapiro SA, Kazmerchak SE, Heckman MG, Zubair AC, O'Connor MI. A Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled Trial of Bone Marrow Aspirate Concentrate for Knee Osteoarthritis. *Am J Sports Med*. enero de 2017;45(1):82-90.
28. Hamazaki T, El Rouby N, Fredette NC, Santostefano KE, Terada N. Concise Review: Induced Pluripotent Stem Cell Research in the Era of Precision Medicine. *Stem Cells*. marzo de 2017;35(3):545-50.