

EDITORIAL

El programa Alianza de Cooperación con Latinoamérica

R. Matesanz

Coordinador Nacional de Trasplantes

Según cálculos de la Organización Mundial de la Salud, cada año mueren más de 1 millón de personas como consecuencia de la insuficiencia renal crónica. Pese a ello, en todo el mundo se calcula que el número de pacientes en diálisis es hoy día alrededor de 1.300.000, de los que la mayoría están en Europa Occidental, América del Norte y Japón donde viven no más del 20% de la población mundial. Un buen número de estos enfermos en todo el mundo, mueren sin ningún tipo de tratamiento.

Ello es así por el elevado coste de estas tecnologías. En España y países de nuestro entorno de la Unión Europea, la insuficiencia renal representa alrededor del 2% del gasto sanitario: 1 de cada 50\$ que destinamos a sanidad de nuestros impuestos se dedica a esta enfermedad en sus etapas finales cuando necesita diálisis o trasplante, y ello pese a que los pacientes tratados apenas representan un 1/1.000 de la población. Segunda consecuencia fácilmente entendible: el número de enfermos tratados en un país determinado estará en estrecha relación con su grado de rigueza y con los recursos que pueda dedicar a este tipo de terapéuticas. Para un país del África subsahariana, dializar un enfermo puede suponer dedicar lo que producen entre 200 y 300 de sus habitantes. Un sueño inalcanzable.

Se estima en 1,1 billones de \$ lo que costará el tratamiento de la insuficiencia renal en el mundo durante el año 2010, en una línea claramente creciente y para la que no se vislumbra un horizonte de estancamiento. La explosión de enfermedades como la diabetes en todo el mundo, consecuencia sobre todo de los modernos hábitos de alimentación, así como la hipertensión arterial, son hoy día con gran diferencia las dos causas más importantes de insuficiencia renal. En el caso de la diabetes, lo que en el año

Correspondencia: Dr. Rafael Matesanz Director de la Organización Nacional de Trasplantes Sinesio Delgado, 6 28029 Madrid E-mail: rafmatesanz@yahoo.es 2000 era ya casi una epidemia, con unos 154 millones de enfermos en el mundo, se espera que doble con creces sus cifras en el año 2030 hasta llegar a 370 millones de afectados.

Como ocurre con otros ejemplos de alta tecnología como los trasplantes o algunas intervenciones médicas o quirúrgicas complejas, cuando se colocan en un eje de coordenadas, el número de enfermos tratados con diálisis por cada mil habitantes en distintos países por un lado y la renta per cápita por otro, se obtiene siempre una correlación significativa. Ello es verdad tanto para el grupo de países latinoamericanos por un lado como para los europeos por otro (fig. 1), pero con una peculiaridad: la pendiente de la línea que define esta correlación es significativamente más empinada para Latinoamérica que para Europa. Ello quiere decir algo muy importante: hay una serie de países americanos que están dializando un número de enfermos por mil habitantes igual o incluso superior a los tratados en Europa, pero con un esfuerzo económico en relación con su capacidad, sensiblemente mayor.

Frente a este panorama ciertamente inquietante y con unas implicaciones no solamente médicas sino sociológicas y económicas muy importantes hay una serie de aspectos fundamentales para comprender el

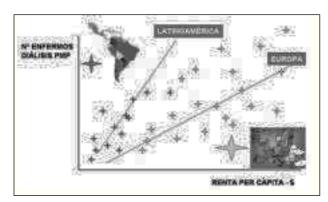


Fig. 1.—Relación esquemática entre el número de enfermos en diálisis y la renta per capita, comparando los países latinoamericanos con los europeos.

tema que estamos tratando y también la filosofía que ha impregnado todo lo hecho en España en este campo:

- El trasplante renal es mucho más económico que la diálisis. Dependiendo en cada país del coste relativo de material y personal, lo que cuesta de más una intervención de trasplante se amortiza en un plazo de 2 a tres años en relación con la diálisis. A partir de ahí, el coste de mantenimiento (medicinas + atención a las complicaciones) cae en picado y la cantidad ahorrada se hace cada vez más significativa.
- El trasplante renal, ya sea de donante vivo o fallecido proporciona una mayor supervivencia a los pacientes que lo reciben que el tratamiento con diálisis. Este hecho, que pudo estar en discusión en los tiempos heroicos del trasplante, hoy está fuera de toda duda. Se trata de la mejor opción terapéutica y además conviene hacerlo cuanto antes mejor.
- Sobre lo que nunca ha habido la más mínima duda es sobre la mejor calidad de vida que proporciona el trasplante que funciona en relación con la diálisis.

Así pues nos encontramos con un gran problema médico y social para cuyo tratamiento hay dos opciones, de las que una es superior en cuanto a tiempo y calidad de vida y además es sensiblemente más económica. Sin embargo, el trasplante solo está al alcance de una minoría de los enfermos que teóricamente podrían beneficiarse de él. Según los últimos datos del Consejo de Europa, y pese a la carencia de datos medianamente fiables de los continentes asiático y africano, el número de trasplantes renales que se hacen al año en todo el mundo apenas si supera los 50-60.000. Si hablamos en términos globales, estaríamos trasplantando cada año, menos de un 4% de la población en diálisis en todo el mundo.

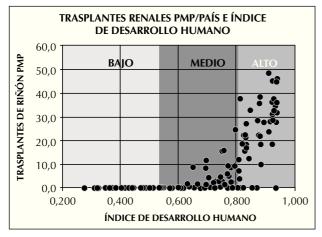


Fig. 2.—Trasplantes renales PMP/país e indice de desarrollo humano.

Además se da la paradoja realmente sangrante de que el mejor tratamiento y el más eficiente se concentra sobre todo en los países más poderosos. El llamado «Índice de desarrollo humano» combina datos como la esperanza de vida, el nivel de educación y los ingresos económicos de los distintos países. Pues bien, la actividad trasplantadora en el mundo se concentra en los países con un índice alto, en mucho menor medida en los de índice medio y casi de manera insignificante en los de índice bajo (fig. 2). La dinámica Norte-Sur de marcadas desigualdades se hace patente como no podía ser menos en este tema.

En esta situación de carencia generalizada, puede decirse que España es con diferencia el país que mejor ha solucionado este problema. Y lo ha hecho poniendo de manifiesto la solidaridad de su población con un sistema organizativo peculiar, tremendamente eficaz. Como es lógico, este hecho no ha pasado en modo alguno desapercibido en el mundo científico, que identifica el Modelo Español como el único sistema que ha demostrado su capacidad para resolver un problema universal.

En el año 2000 hicimos una estimación de lo que costaban los distintos trasplantes y las donaciones de órganos efectuadas en España durante un periodo de un año. La estimación fue de unos 131 millones €, cifra que evidentemente hoy serían algo más elevada, tanto por el mayor número como por los incrementos de costes. Sin embargo, lo importante es que toda la estructura de coordinación hospitalaria, autonómica y nacional que ha hecho posible el gran incremento de la actividad trasplantadora en los últimos 15 años representa tan solo un 3,7% de la cantidad total.

Por otro lado, y eso es lo verdaderamente importante, el hecho de que España haya afrontado este cambio radical en la donación de órganos ha permitido con las supervivencias actuales, que nuestro país libere de la diálisis en el transcurso de este periodo nada menos que 12.000 enfermos renales más de los que hubiera trasplantado si los niveles de donantes hubieran permanecido similares a los de 1989 (que es lo que ha ocurrido en casi todos los demás países europeos). El ahorro que ello ha significado para la sanidad pública en gastos de diálisis supone cada año el doble de todo lo que cuesta en España toda la coordinación, el proceso de donación y los trasplantes de riñón, hígado, corazón, pulmón, intestino y páncreas.

Es decir, el notable esfuerzo realizado por la sanidad española para conseguir su espléndido programa de trasplantes, en absoluto puede considerarse como un lujo de países ricos o una caprichosa decisión de los responsables sanitarios como algunos se empeñaron en su día en pronosticar. No son ya solamente los miles de personas que viven o han mejorado su salud gracias a los trasplantes, sino que la mejor relación

coste-beneficio del trasplante renal frente a la diálisis supone de hecho una autofinanciación del sistema. Estos cálculos no solo son extrapolables a otros países sino que pueden verse incluso mas favorecidos por los costes relativos del material de diálisis. En todo caso lo importante es que el desarrollo de un sistema como el español para zonas del mundo como Latinoamérica supondría de hecho no gastar más dinero sino más bien invertirlo de otra forma para lograr un resultado sanitario mucho más adecuado. De ahí la importancia de ayudar a estos países hermanos a su implantación.

LATINOAMÉRICA: EL GRAN PROYECTO

Entre España y Latinoamérica existen unos vínculos muy intensos, que se plasman en todos los órdenes de la vida y como no podía ser menos, también en el mundo de los trasplantes. El desarrollo de estas terapéuticas en aquellos países se produce algo más tarde que en Europa y en general sigue en sus inicios unos patrones característicos de países sin un sistema sanitario que cubra a toda la población. Solía haber centros aislados, donde se concentraba una tecnología y unos médicos equiparables a los de hospitales europeos o norteamericanos, que hacían unos cuantos trasplantes, casi siempre de donante vivo y muy pocos de donante fallecido dado que la disponibilidad de donaciones era muy pequeña fuera de las paredes del citado hospital. Su modelo acostumbraba a ser el de los Estados Unidos, donde en general se habían formado los cirujanos, y sus beneficiarios, unos pocos enfermos con un poder adquisitivo muy superior a la media del país que les permitiera pagar los elevadísimos costes de la intervención y de la medicación posterior.

Existía desde los inicios de los trasplantes una fluida relación entre médicos y cirujanos de habla hispana de ambos lados del atlántico. Ello a veces se materializaba en el entrenamiento de algún profesional en España que al regresar a su país se encontraba con muy pocas posibilidades de desarrollar esta actividad ante la inexistencia de una organización medianamente eficaz y de la carencia extrema de órganos para trasplantar. Cuando en 1989 comienza la historia de la ONT y las cifras de donación y trasplante se disparan, las peticiones de trasplantes para pacientes latinoamericanos multiplican al mismo ritmo.

Esta situación sin embargo, nos llevó a la necesidad de ayudar a solucionar el problema evidente que existía en todos los países hermanos de Latinoamérica. Si éramos un referente en organización y donación de órganos, eso era lo que teníamos que transmitir.



Fig. 3.—Anuncio del master en organización y gestión de trasplantes: «Proyecto Siembra».

EL PROYECTO SIEMBRA

Corrían los años 1994 y 1995. Desde 1992, tres años después de la creación de la ONT, España había pasado a ser el país con mayor número de donaciones en relación con su población y el único que seguía creciendo año tras año. Una de las prioridades que nos planteamos entonces fue la transmisión de la experiencia española en materia organizativa y de coordinación a los países interesados y muy especialmente a Latinoamérica.

La iniciativa de mayor alcance fue el *Proyecto Siembra*. Se trataba de mostrar sobre el terreno lo que se estaba haciendo en la ONT, en los hospitales y en las comunidades autónomas. Ello se hizo mediante una estancia de 6 meses de duración hasta conseguir el llamado «Master en Organización y Gestión de Trasplantes», con el patrocinio académico de la Universidad de Barcelona, la presidencia de honor de S. M. la Reina D.ª Sofía y el reconocimiento de la Cumbre de Jefes de Estado Iberoamericanos celebrada en Bahía (fig. 3).

Gracias a este proyecto, 30 médicos tuvieron la ocasión de formarse en los hospitales españoles con mayor actividad de donación y trasplantes, así como de recibir formación teórica específica en cursos monográficos técnicos y de gestión en materia de Donación y Trasplantes. Todos recibieron un curso intensivo de formación de coordinadores tipo TPM, más una serie de cursos específicos sobre gestión económica, aspectos clínicos y organizativos, actividad de la oficina de coordinación y otras actividades.

Dada la experiencia acumulada en estas materias por el sistema nacional de salud español, puede decirse que estos médicos latinoamericanos alcanzaron un grado de formación difícil o imposible de conseguir en cualquier otro país. De hecho, lo que se pretendió fue formar líderes que pudieran, de recibir la confianza y el apoyo adecuado en sus respectivos pa-

íses, estructurar un sistema de donación y trasplante similar al español que pudiera contribuir a paliar las necesidades de los pacientes de estos países.

La argumentación teórica del Proyecto Siembra era entonces muy clara y lo sigue siendo 10 años después. Una gran parte de estos países afronta unos enormes gastos sanitarios en el capítulo de la diálisis. Una traslación adecuada de este esfuerzo económico al tema del trasplante conllevaría como ya dijimos un notable ahorro, una mayor supervivencia de los pacientes y por supuesto una mejor calidad de vida, así como la posibilidad de atender más enfermos y de una forma más racional. Tampoco aquí estábamos hablando de una medicina de lujo que no fuera a poderse aplicar en aquellas latitudes.

Muchos países se beneficiaron en mayor o menor medida de este proyecto, pero sobre todo, el sistema español de coordinadores alcanzó su mayoría de edad dando lo mejor de si en la tutoría de los médicos latinoamericanos. Aún con muchas dificultades, lo cierto es que un buen número de estos coordinadores continuaron trabajando en el ámbito de la donación y de hecho fueron transmitiendo poco a poco la filosofía y la manera de trabajar que habían aprendido en España, casi siempre a nivel hospitalario. Su verdadera consolidación tendría que venir años después como ahora veremos, pero la semilla estaba lanzada.

EL GRUPO PUNTA CANA

Durante la segunda mitad de los noventa se intensificaron los contactos entre coordinadores de ambos lados del océano, celebrándose diversos cursos de formación, generales y específicos a cargo del grupo de Alicante y del Clínic de Barcelona, pero no hubo ninguna iniciativa institucional de cooperación del tipo de la hasta ahora descrita. En el año 2001 se celebró en Punta Cana, en la República Dominicana, un curso de formación de coordinadores de trasplante a la que asistimos tanto coordinadores españoles como antiguos miembros del master y otros que sin haber participado directamente en aquella experiencia, habían conocido a través de los primeros la forma de trabajar y coincidían plenamente con ella. Como factor común, todos coincidían en que el Modelo Español era la única forma de conseguir para América Latina un desarrollo adecuado de la donación y el trasplante.

Este grupo de médicos decidimos constituir un grupo específico de trabajo, e iniciar una serie de actividades concretas con el objetivo de mejorar las tasas de donación y trasplantes de sus respectivos países. En relación con la situación de 1995 había una ventaja fundamental: la generalización de Internet que iba a permitir un nexo de unión constante

por encima de las distancias, y una forma nueva de trabajar. Gracias a este grupo que pasó a denominar-se *Grupo Punta Cana*, se formó un entramado de profesionales altamente motivados, ubicados en diferentes países y dispuestos a colaborar en proyectos comunes. De este modo están representados coordinadores de: *Uruguay, Argentina, República Dominicana, Venezuela, Cuba, Chile, México, Brasil, Perú, Panamá, Bolivia, Colombia y España* (fig. 4).

Puntacana funciona desde entonces en red a través de Internet y se ha reunido total o parcialmente en diferentes ocasiones, tanto en España como en Latinoamérica. En estos encuentros se han suscrito diversas declaraciones tendentes todas a crear una estructura de coordinación en todo el continente que permita de una vez por todas estructurar la actividad de donación y trasplante en el continente. Gracias a este grupo se han podido conocer por vez primera los datos de actividad de donación y trasplante en América Latina y publicarlos al mismo tiempo que los europeos y los norteamericanos. Sobre su base se está organizando en la actualidad todo el proceso de cooperación española con Latinoamérica emprendido a partir del 2005 bajo la denominación de Programa Alianza, que comentaremos posteriormente.

EIEMPLOS DE COOPERACIÓN

Gracias al Grupo Puntacana y a la información generada desde su creación supimos de las actividades realmente exitosas de los formados en el proyecto siembra. Algunos no encontraron ningún tipo de apoyo al volver a sus países y tuvieron que dedicarse a otras labores no relacionadas con la donación. Otros en cambio habían llevado a cabo un trabajo muy meritorio que estaba ya dando sus frutos.

El ejemplo más evidente era el de Uruguay. La llegada de Raúl Mizrajy al BNOT de Montevideo (el equivalente a la ONT de aquel país) como encargado de la donación y la puesta a punto de un sistema de coordinadores trajo como consecuencia un crecimiento exponencial de las donaciones que en el 2004 han superado los 19 donantes por millón de habitantes. Ello le situaría en Europa entre los 5 primeros países por índice de donación, muy por encima de Inglaterra o Alemania, lo que sin duda tiene un enorme valor.

Argentina es otro ejemplo de especial valor. Desde el año 2003 y de la mano de Carlos Soratti, actual presidente del INCUCAI, se viene llevando a cabo un programa de colaboración gracias al cual se ha pasado de un modelo centralista creado en los tiempos de la dictadura bajo el influjo de determinados divos del trasplante argentino, a otro con un alto grado de descentralización. Las provincias argentinas pasaron a ser el equivalente a las comunidades autónomas es-



Fig. 4.—Componentes iniciales y declaración del Grupo Punta Cana-2001.

pañolas, con un sistema de acuerdos y toma de decisiones muy parecidos. Se potenció la formación de coordinadores, algunos de ellos en España gracias al programa Alianza, se realizó una formación específica de médicos, enfermeras y psicólogos (allí muy activos) en el tema de la entrevista familiar a cargo del grupo de Alicante y del grupo de enfermería de la ONT. Se trasladó el programa de calidad en la donación de órganos, que fue implementado e incluso mejorado en todo el país, y se mantuvo en suma un contacto constante con visitas de destacados coordinadores españoles que transmitieron en todo momento lo mejor de su actividad y sus conocimientos.

Los resultados, en un país tan importante por muchos motivos como Argentina han sido verdaderamente prometedores. En dos años se ha pasado de alrededor de 6 a 12 donantes por millón, alrededor de un 100% de aumento y lo que es casi más importante, en medio de una crisis social y económica, se ha creado una corriente innovadora en materia de donación y trasplante que tiene que servir de revulsivo a todo el continente.

EL PAPEL DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD (OMS) EN EL TRASPLANTE

Aunque la donación y el trasplante no han constituido nunca una de las prioridades para la OMS, ya en 1991 esta organización aprobó una serie de principios rectores centrados en la necesidad de que los países potenciaran la donación de órganos de personas fallecidas, así como de restringir la donación de vivo al ámbito familiar y evitar la comercialización. Trece años más tarde y tras un prolongado período de consulta que culminó en una reunión celebrada en Madrid en octubre del 2003, el 22 de Mayo del 2004, *la 57*^a

Asamblea de la OMS adoptó la Resolución 57.18 sobre «Trasplante de órganos y tejidos humanos» (fig. 5).

Esta Resolución plantea una verdadera estrategia global de enfoque del problema de los trasplantes en todo el mundo. Resulta muy clara en el sentido de recomendar la realización de acciones concretas de promoción y desarrollo de programas de donación y trasplantes que traten de recoger la información pertinente acerca de la donación y el trasplante en aquellas zonas del mundo en las que aún no se dispone de datos fiables. Como consecuencia obvia, insta a reducir las diferencias existentes, aportar el marco legal y organizativo adecuado, garantizar la calidad y seguridad de los procedimientos terapéuticos y ofrecer al ciudadano una mejor y más eficiente asistencia sanitaria en este campo.

Dado el papel de liderazgo que ocupa España en el contexto mundial de los trasplantes de órganos, tejidos y células, parecía razonable que la ONT adoptara un papel muy activo en la implementación de esta estrategia global. De hecho, la participación de España puede resumirse así:

- Colaboración muy activa en la preparación de la Resolución 57.18.
- Celebración en Madrid de la Reunión preparatoria previa.
- Declaración de la ONT como Centro Colaborador de la OMS, actualmente en fase de tramitación.
- Ubicación en España del Observatorio Internacional de Donación y Trasplante, actualmente en trámite, una de cuyas misiones será la elaboración del Registro Mundial de Trasplantes.
- Desarrollo de la estrategia de la OMS para los países de Latinoamérica en íntima colaboración con la equivalente americana de la OMS: la Organización Panamericana de la Salud (OPS).



Fig. 5.—Resolución de la organización mundial de la salud 57.18 de 22 de mayo del 2004 sobre trasplante de órganos y tejidos humanos.



Fig. 6. — Reunión de Montevideo auspiciada por la ONT, la OPS y la AECI donde se decidió profundizar en la creación del Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplante.

De todo ello, nos interesa ahora referirnos a este último punto. Toda la estrategia planteada por la OMS a nivel mundial representa un gran trabajo en el que tendrán que colaborar múltiples países si se quieren obtener resultados positivos. Pero por todo lo dicho anteriormente, y por motivos históricos, culturales, idiomáticos y un largo etcétera, España tiene que liderar estas acciones en la región latinoamericana y efectivamente en estos momentos, bajo la denominación común de «Programa Alianza», la ONT se encuentra involucrada en un proyecto de largo alcance que si todo sale como está previsto, debería redundar en una serie de mejoras significativas en los programas de donación y trasplante de todo el continente.

PROGRAMA ALIANZA: EL CONSEJO IBEROAMERICANO DE DONACIÓN Y TRASPLANTE

De las sucesivas reflexiones del Grupo Puntacana y de diversos responsables de trasplantes de América Latina se desprendían dos ideas claras para que la donación y el trasplante en América Latina experimentaran el despegue definitivo:

- La creación de algún tipo de organismo coordinador a nivel continental, que jugara un papel de consenso y distribución del conocimiento y la información similar al de la Comisión de Trasplantes del Consejo de Europa en el viejo continente.
- La cooperación española era vista universalmente como fundamental y su materialización debía



Fig. 7.—Propuesta de constitución, funcionamiento y órganos de dirección y gestión del Foro/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes suscrito en Cartagena de Indias por representantes de 14 países.

concretarse sobre todo en el plano de la formación y en el de la organización.

Parecía llegado el momento, sobre la base de toda la fructífera historia pasada, y de acuerdo con las directrices de la OMS antes comentadas, de acometer un programa estructurado de cooperación que pudiera coordinar todas las iniciativas existentes y llevar a la realidad toda una serie de ideas que vienen gestándose desde hace mucho. Para ello era necesario armonizar bajo el paraguas del Ministerio de Sanidad, el entusiasmo de los profesionales españoles y la contribución de la iniciativa privada.

Así lo hicimos. Por una parte y tras una serie de reuniones dirigidas por la ONT en Montevideo y Cartage-



Fig. 8. — Esquema del Foro/Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes.

na de Indias, y con la colaboración de la Organización Panamericana de Salud (OPS) primero y la Agencia Española de Cooperación Internacional (AECI) (figs. 6 y 7) después, conseguimos poner de acuerdo a los responsables de trasplantes de 14 países para hacer una propuesta en firme de constitución de un Consejo Iberoamericano de Donación y Trasplantes (figs. 6-8), que finalmente fue aprobada en la Cumbre de Ministros celebrada en Granada en septiembre del 2005 y refrendada en la Cumbre de Jefes de Estado Iberoamericanos celebrada en Salamanca el 14 y el 15 de octubre de 2005 (fig. 9). La constitución de ese organismo, aún en sus inicios de funcionamiento debe significar un punto de inflexión fundamental en el desarrollo de los trasplantes en Latinoamérica. Debe permitir canalizar toda la cooperación de España con estos países y de los más desarrollados de entre ellos (fundamentalmente los del cono sur) para los que no lo están tanto.

Pero mientras tanto, había que continuar con la política de cooperación activa. El año 2005 se volvió a realizar un Master en Donación y Trasplante de Órganos, Tejidos y Células (Master Alianza) con una estructura similar a la del proyecto siembra, pero más concentrado dada la dificultad de desplazarse durante 6 meses para muchos médicos de Latinoamérica. Hasta 15 países tomaron parte en la primera edición y está previsto un número aún mayor, cercano a cincuenta de 18 países para el año próximo. Aparte de ello se han organizado o se ha participado en la realización de cursos locales de formación de coordinadores en Ecuador, Santo Domingo y Argentina, al tiempo que se está iniciando un programa bilateral con Chile.

La cooperación con Latinoamérica constituye en este momento una de las líneas prioritarias de futuro de la ONT. En pocos casos está tan justificado como en éste el compromiso de toda la red de coordina-



Fig. 9.—Aprobación definitiva del Consejo Iberoamericano en la cumbre de Jefes de Estado y de Gobierno de Salamanca, 14 de octubre de 2005.

ción y del sistema nacional de salud. Son muchas las vidas que van a depender de lo que seamos capaces de hacer en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

Lysaght MJ: Maintenance Dialysis Population Dynamics: Current Trends and Long-Term Implications. *J Am Soc Nephrol* 13: S37-S40, 2002.

International figures on organ donation and transplantation-2004. Newsletter Transplant-Council of Europe. Ed. by R. Matesanz & B. Miranda. Aula Médica. Madrid-2005.

Matesanz R: Factors influencing the adaptation of the Spanish Model of Organ Donation. *Transplant International* 16 (10): 736-741, 2003.

Matesanz R: Trasplantes de órganos, gestión y sistemas sanitarios. Nefrología 21 (Supl. 4): 3-12, 2001.