Actualizaciones en sida

Staff

Comité de Redacción

Director
Pedro CAHN

Director Adjunto
Héctor PEREZ

Editor Area Clínica
Carlos ZALA

Editores Area Ciencias Básicas y Diagnósticas
María B. BOUZAS,
Sara KAUFMAN
Horacio SALOMON

Editor Area Epidemiológica
Claudio BLOCH

Editores Area Etico-Jurídica
Ignacio AGUIRRE
Ignacio MAGLIO

Editores Area Psicosocial
Raquel CAHN
Kurt FRIEDER
Francisco MAGLIO

Director de Edición
Guillermo PRADO

Edición, Comercialización y Coordinación General
Estudio Arkhetypo
Remedios 3066 - "2"
C1406HCH Ciudad de Buenos Aires
República Argentina
TE: 4613-8872
15.5016-0405
Fax: (54.11) 4613-8872
E-mail
gprado@huesped.org.ar

Comité Asesor Local

Laura ASTARLOA, Jorge BENETUCCI, Rosa BOLOGNA, Isabel CASSETTI, Jorge CORRAL, Oscar FAY, Manuel GOMEZ CARRILLO, Héctor LAPLUME, Sergio LUPO, Carlos MESTRE, Graciela REBOREDO, Mónica SARACCO, Daniel STAMBOULIAN, Guillermo WEISBURD, María M. AVILA, Remo BERGOGLIO, Raúl BORTOLOZZI, Emilio CECCHINI, Juan C. CHA TOREA, Jorge GALINDEZ, Silvia GONZALEZ AYALA, María LASALA, Ana MARTINEZ, Ricardo NEGRONI, Guillermo REY KELLY, Andrés SCHMILOVICH, Miguel TRENAGHI, Silvana WELLER, Marcelo BELTRAN, Mabel BIANCO, María B. BOUZAS, Patricia COLL, Daniel DAVID, Vera GIRAUDI, Ernesto JACOB, Marcelo LOSSO, Liliana MARTINEZ PERALTA, Gastón PICCHIO, Eduardo RODRIGUEZ, Luisa SEN, Carlos VARSKY

Comité Asesor Internacional

Donald ABRAMS *(EE.UU.)*, Kenneth CASTRO (EE.UU.), Carlos DEL RIO (Mex/EE.UU.), José María GATELL (España), Eduardo GOTUZZO (Perú), Jens LUNDGREN (Dinamarca), Robert MURPHY (EE.UU.), Samuel PONCE DE LEON (México), Celso RAMOS (Brasil), Abraham SUDILOVSKY *(EE.UU.)*, Paul VOLBERDING (EE.UU.), Marcelo WOLFF (Chile), Guillermo ACUÑA (Chile), Bonaventura CLOTET (España), José ESPARZA (WHO), Brian GAZZARD (Gran Bretaña), Christine KATLAMA (Francia), Kenneth MAYER (EE.UU.), Hugo PEZZAROZZI (Guatemala), William POWDERLY (EE.UU.), Willy ROZEMBAUM (Francia), Stefano VELLA (Italia), Mark WAINBERG (Canadá), Fernando ZACARIAS (OMS/OPS), Roberto BADARÓ (Brasil), Hoosen COOVADIA (Sudáfrica), Gerald FRIEDLAND (EE.UU.), Julio GONZALEZ M. (Arg/Can), David LEWI (Brasil), Jorge MURILLO (Venezuela), Daniel PODZAMCZER (España), Guillermo PRADA T. (Colombia), Jorge SANCHEZ (Perú), André VILLELA L. (Brasil), Mercedes WEISSENBACHER (OPS)

Editor Responsable

FUNDACIÓN HUÉSPED
Pje. Peluffo 3932 (Alt. Medrano al 100) - 1202 Ciudad de Buenos Aires - República Argentina
TE: 4981-1828/2071 - Fax: (54.11) 4981-1855 - E-mail: fhuesped@huesped.org.ar

Los artículos firmados expresan la opinión de sus autores y no necesariamente la de Fundación Huésped

R.N.P.I. 924462 - D.N.P.I. 1967797 - I.S.S.N. 0327-9227

Presentación de manuscritos: Remitirlos a Estudio Arkhetypo, Remedios 3066-"2". C1406HCH Ciudad de Buenos Aires. República Argentina. La Editorial tiene a disposición de los interesados el "Reglamento de Publicaciones" copia del cual también puede encontrarse en cada edición.

Información editorial: Esta publicación se rige por las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (WAME), particularmente en lo atinente a los requisitos uniformes para los manuscritos enviados a revistas biomédicas, derechos de autor, la protección del derecho de privacidad de los pacientes, las descripciones de los métodos y otras materias.

La publicación acepta avisos y publica suplementos a solicitud de entidades académicas o empresas comerciales. Una tirada suplementaria de los artículos puede ser requerida por los autores, cuyo costo debe ser consultado en la editorial. De igual forma una mayor cantidad de reprints pueden ser requeridos por las empresas.

Suscripciones anuales: Argentina: $ 60; países limítrofes: us$ 70; resto: us$ 80. Las suscripciones pueden efectuarse mediante cheque o giro postal (desde el exterior a través de Western Union) a la orden de Guillermo PRADO.

Una publicación de Fundación Huésped

Inmunopatogénesis del HIV*

Aliaga Martínez L, López Nevot MA†

Resumen

Las interacciones entre el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) y nuestro sistema inmunitario son extraordinariamente complejas. Las consecuencias clínicas de la infección por el HIV se deben a la capacidad de este virus para debilitar el sistema inmunológico de los pacientes infectados. Este proceso se debe fundamentalmente a la disminución de los linfocitos T colaboradores-inductores (1). Estas células, definidas por la expresión en su superficie de la molécula CD4, son instrumentales para el desarrollo de la respuesta inmunitaria en el género humano. En consecuencia, la infección por el HIV puede considerarse una enfermedad del sistema inmunitario, caracterizada por la pérdida progresiva de los linfocitos CD4 positivos (CD4+), con consecuencias fatales en última instancia para el paciente infectado. En este sentido, el HIV provoca la disfunción de casi todos los elementos del sistema inmunológico (2).

Introducción

A pesar de la inmunosupresión producida por el HIV, en el paciente infectado se generan diversas respuestas inmunológicas específicas que pueden contribuir al largo período asintomático que caracteriza esta infección, manteniendo al virus inhibido, al menos parcialmente. El hecho de que ciertas personas infectadas puedan mantener controlada la viremia en ausencia de tratamiento específico respalda la idea de que la respuesta inmunitaria del organismo es beneficiosa para el control de esta infección (3, 4).

El estudio de la inmunopatogenia de la infección por el HIV no sólo es trascendente para el conocimiento de los mecanismos de esta enfermedad, sino que puede ofrecer alternativas terapéuticas inmunológicas o llevar al desarrollo de una vacuna eficaz (5).

Receptores del HIV para la entrada en la célula

El HIV penetra en la célula a través de la interacción de la glucoproteína de la envoltura gp120 con la molécula CD4 y los correceptores (6). Los correceptores para el HIV son, de forma natural, receptores para las quimiocinas, tienen una estructura en serpentina con siete dominios transmembrana y en su región intracitoplasmá-

**Reproducido con la autorización exclusiva de AIDS Cyber J 2003; 6(4).*
Servicio de Medicina Interna, †Servicio de Inmunología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada

tica se asocian a una proteína G, que es la que transmite la señal cuando los correceptores se unen a sus ligandos (7). Las quimiocinas son un grupo de citocinas de bajo peso molecular capaces de producir quimiotaxis de los leucocitos durante la inflamación (8).

Se han identificado dos cepas diferentes de virus HIV, una que muestra tropismo para infectar a los macrófagos (*M-tropic*) y otra cuyo tropismo es por las células T (*T-tropic*). Para la penetración del HIV en las células T, el virus utiliza el receptor de quimiocinas CXCR4 (junto a la molécula CD4) para la fusión de las proteínas de la envoltura con la célula. La molécula que se fija de forma natural en este receptor se denomina factor estromático derivado de la célula de tipo 1 (*stromal cell-derived factor type 1*, SDF-1) (9). El receptor de quimiocinas identificado para la infección de los macrófagos por cepas *M-tropic* del HIV es el CCR5, cuyos ligandos naturales son la proteína inflamatoria de los macrófagos 1α, 1β y RANTES (10). Los ligandos de estos receptores pueden inhibir la penetración del HIV en las células (11).

La transmisión del HIV está asociada casi siempre a la replicación de cepas *M-tropic* del HIV en el individuo recién infectado. Se desconoce el motivo por el cual esto ocurre, pero puede deberse a la expresión de CCR5 y a la falta de expresión de CXCR4 en las células que constituyen la principal diana del virus, como por ejemplo las células de Langerhans de la mucosa genital (12). La progresión de la enfermedad se relaciona en ocasiones con un cambio del tropismo del virus predominantemente *M-tropic* (no formador de sincicios) a aislados formadores de sincitios que utilizan, además del receptor CCR5, el CXCR4 y otros recientemente identificados (CCR2b y CCR3) (13). La formación de sincicios se refiere a la capacidad del virus de producir células gigantes multinucleadas. La aparición de estos virus "productores de sincicios" es un factor de predicción del descenso de los linfocitos T CD4+ y de la progresión clínica de la enfermedad (14).

Las alteraciones de estos receptores de quimiocinas pueden determinar la resistencia a la infección por el HIV o una progresión más lenta de la infección. De hecho, Liu y cols. demostraron que los sujetos homocigotos para la deleción del gen (de 32 pares de bases) del receptor CCR5 no expresan este receptor en la superficie de las células y presentan una resistencia natural a la infección por el HIV (15). Los estudios epidemiológicos han revelado que los pacientes infectados heterocigotos para esta deleción muestran una progresión más lenta de la enfermedad (16). También se han descrito variantes génicas para CCR2 (CCR2-64I) y para la quimiocina SDF-1 (SDF1-3'A) que influyen en la progresión de la infección por el HIV (17, 18). Estos hallazgos sugieren que la actuación sobre los receptores de quimiocinas (por ejemplo, inhibiendo su unión al HIV) o sus ligandos (aumentando su secreción por parte de los linfocitos CD8+) puede ofrecer nuevas perspectivas terapéuticas en la lucha contra esta infección (19).

Otras moléculas de la superficie celular intervienen en la adhesión del virus a sus dianas. Aunque no pueden sustituir a la asociación receptor-correceptor para la entrada del virus en la célula, colaboran de forma significativa, sobre todo en aquellos casos en que se observa un descenso en la expresión de los receptores para el HIV. Actúan tanto en cis como en trans con los receptores del HIV y son cruciales para la captación del HIV por parte de las células dendríticas y los macrófagos. Estas moléculas son LFA-1, que se une al ICAM-1 expresado por el virus, DC-SIGN y un tipo de proteoglicano conocido como sindecano que fija las partículas víricas del HIV en la superficie de las células endoteliales (20-22).

Inmunosupresión producida por el HIV

La característica paradigmática de la infección por el HIV es la depleción progresiva de la subpoblación de linfocitos CD4 colaboradores-inductores. Dado que estas células desempeñan un papel central en el desarrollo de la respuesta inmunitaria del género humano, no es de extrañar que las manifestaciones clínicas de la enfermedad traduzcan la inmunosupresión producida, que se manifiesta por la vulnerabilidad a las infecciones oportunistas y la aparición de neoplasias. Las alteraciones inmunológicas que se asocian con la infección por el HIV son muy amplias y afectan a diversos brazos efectores interdependientes del sistema inmunológico, incluidos elementos de la inmunidad humoral y celular.

Propiedades inmunosupresoras de los productos víricos

Algunas proteínas de los retrovirus poseen un efecto directo inmunosupresor independientemente de la infección vírica. Así, un péptido de una región altamente conservada de la glucoproteína transmembrana de la envoltura del HIV gp41 puede inhibir *in vitro* la respuesta proliferativa de los linfocitos a estímulos antigénicos y a mitógenos, debido a la inducción de apoptosis (23). Esta región es análoga a otras proteínas sumamente conservadas en otros retrovirus. No se sabe con certeza si este fenómeno contribuye a la inmunosupresión global que se observa en la infección por el HIV, pero la posibilidad de que las proteínas retrovirales tengan capacidad inmunosupresora siembra la duda de

si habría que incluir secuencias de tales proteínas como inmunógenos en futuras vacunas.

Alteraciones de los linfocitos T

Las alteraciones que se observan en los linfocitos T durante la infección por el HIV son tanto cualitativas como cuantitativas. Las alteraciones cualitativas se hacen aparentes tras la primoinfección y antes de que el descenso de linfocitos T sea evidente. Los estudios sobre linfocitos T de pacientes seropositivos han mostrado un trastorno en el reconocimiento de antígenos solubles (por ejemplo, toxoide tetánico), aunque estas células aún responden a mitógenos como la fitohemaglutinina. Estos estudios también indican que la alteración central se produce en la función de las células colaboradoras y no se debe a una hiperfunción de las células supresoras. Otras anomalías observadas en la infección por el HIV consisten en el descenso de la producción de linfocinas, la disminución en la expresión de los receptores de interleukina 2 (IL-2), la disminución de la alorreactividad y la reducción de la capacidad para estimular los linfocitos B. Las alteraciones funcionales de los linfocitos T contribuyen también, probablemente, a la anergia cutánea que se aprecia con la evolución de la enfermedad (24).

Las alteraciones cuantitativas son el resultado de la depleción progresiva de la subpoblación de linfocitos T colaboradores CD4+, que tras la primoinfección, y de forma paulatina, de cifras normales de entre 800 y 1200 células/mm3 alcanzan cifras de 50 o menos durante el curso de la infección (25). La depleción de las células CD4 no puede atribuirse exclusivamente al efecto citotóxico directo del virus, pues sólo una minoría de estas células se encuentran infectadas incluso en fases avanzadas de la infección. Otros factores que pueden contribuir a la depleción de linfocitos CD4 son los siguientes: a) la formación de sincitios, en que una célula infectada se fusiona por medio de sus glucoproteínas de superficie gp120 con moléculas CD4 de células no infectadas, formando células gigantes multinucleadas; b) receptor inocente de células CD4 no infectadas que han fijado en sus receptores gp120 libres, volviéndolas vulnerables al ataque inmunitario; c) infección por el HIV de las células pluripotenciales medulares o depleción tímica producida por el HIV, que da lugar a un descenso de la producción de linfocitos CD4+; d) mecanismos autoinmunes, en virtud de los cuales anticuerpos con reactividad cruzada o la respuesta inmunitaria celular contra el virus producen la destrucción de células no infectadas; e) efecto de superantígeno, en que ciertas proteínas víricas producirían la estimulación, y depleción última, de linfocitos T con receptores específicos; f) apoptosis, en que el virus (o sus productos) provocaría la muerte celular programada (26). Independientemente de los mecanismos de la depleción de los linfocitos CD4, la alteración de la función inmunitaria es tan pronunciada que la cifra total de linfocitos T CD4+ es un factor pronóstico importante de la progresión de la enfermedad. El riesgo de algunas infecciones oportunistas aumenta significativamente cuando la cifra de linfocitos CD4 desciende por debajo de 200/mm3 (27).

Por último, los linfocitos también representan un importante reservorio para la infección persistente. En una persona infectada, se estima que aproximadamente 106 linfocitos CD4 contienen provirus integrado en el genoma de forma latente, susceptible de replicación completa si la célula se activa (28). Puesto que estas células no expresan proteínas víricas hasta que se activan, el provirus permanece «escondido» para el sistema inmunológico y no será sensible a los fármacos que inhiben la replicación viral, lo cual representa un obstáculo insalvable para la erradicación del virus. Varios modelos han definido que los linfocitos CD4+ presentan un recambio (turnover) muy elevado desde el inicio de la infección que va a condicionar paulatinamente su descenso en sangre periférica. Estos modelos son la base para el inicio precoz del tratamiento antirretroviral (29).

Alteraciones de los linfocitos B

Las alteraciones que se producen en los linfocitos B son también cualitativas y cuantitativas. En las fases precoces de la infección, la alteración más característica consiste en la activación policlonal de los linfocitos B, que clínicamente se traduce en concentraciones elevadas de IgG e IgA, en la presencia de inmunocomplejos circulantes y en un número elevado de linfocitos B en la sangre periférica que segregan inmunoglobulinas espontáneamente. Estas alteraciones no parecen deberse al efecto directo del virus. Aunque las células B pueden expresar escasamente el receptor CD4 y han sido infectadas *in vitro*, no existen datos concluyentes de que estas células se infecten *in vivo*. Por tanto, el virus (o sus productos) deben interaccionar con los linfocitos B no infectados para estimularlos. Otros factores que pueden contribuir a esta estimulación policlonal pueden ser la infección concomitante por otros virus, tales como el citomegalovirus o el virus de Epstein-Barr.

Las alteraciones funcionales de los linfocitos B consisten principalmente en la afectación de la producción de anticuerpos ante estímulos antigénicos, que puede estar mediada por la hipofunción de los linfocitos T colaboradores. La vulnerabilidad de los enfermos in-

fectados a padecer infecciones piógenas y la falta de respuesta a la inmunización que muestran estos individuos puede deberse a la alteración de la inmunidad humoral (30).

Alteraciones de los monocitos/macrófagos

El HIV infecta células de linaje monocito/macrófago que expresan el receptor CD4 y la molécula correceptora CCR5. Sin embargo, sólo una minoría de estas células muestra infección productiva *in vivo*, por lo que la hipofunción de los linfocitos T colaboradores puede contribuir también a las alteraciones observadas en los macrófagos. Asimismo, el HIV infecta (y se replica) en células progenitoras medulares de la estirpe monocito/macrófago, fenómeno que puede contribuir a la pancitopenia que se observa en muchos de los pacientes seropositivos.

Los macrófagos, al contrario que los linfocitos CD4+, son relativamente resistentes al efecto citopático del virus y pueden constituir un reservorio para la persistencia de la infección. Los macrófagos, por otro lado, pueden diseminar la infección por el HIV al sistema nervioso central, atravesando la barrera hematoencefálica (31).

La capacidad de los macrófagos como célula presentadora de antígenos se ve afectada, en particular, en las fases avanzadas de la enfermedad. Esta alteración puede traducirse en una incapacidad para establecer una respuesta inmunitaria adecuada tanto frente al HIV como a otros patógenos. Estas anomalías parecen deberse a la activación crónica *in vivo* de los macrófagos, ya sea por viriones completos, proteínas víricas o linfocinas. Por este motivo, puede observarse en pacientes con sida una expresión aumentada del receptor de IL-2 e IL-1 (32).

Otras alteraciones

Las células *natural killer* (NK) constituyen un componente esencial en la vigilancia inmunológica contra las células infectadas por virus, las células alogénicas y las células tumorales. Las células NK son linfocitos granulares grandes que reconocen antígenos en las células, con la posterior lisis de estas células. Estas células NK son normales en número y desde el punto de vista fenotípico, pero defectivas desde el punto de vista funcional, por lo que no destruyen las células diana (33).

La aparición de fenómenos autoinmunes forma parte del disturbio inmunológico que se produce en los enfermos infectados por el HIV. En la mayoría de los pacientes seropositivos pueden detectarse inmunocomplejos circulantes. Algunas de las manifestaciones clínicas que aparecen en estos enfermos pueden deberse a estos fenómenos (34).

Respuesta inmunitaria frente al HIV

La fase inicial de la infección por el HIV se caracteriza por cifras altas de viremia plasmática que pueden alcanzar 107 viriones por mililitro. La viremia se asocia a concentraciones elevadas de proteína p24 del core viral en el suero. Sin embargo, tras la infección inicial, las cifras de viremia y antigenemia descienden con rapidez, y sobreviene un largo período de infección asintomática (35). Esto sugiere que la respuesta inmunitaria específica frente al virus desempeña un papel en el control de la replicación viral y, por tanto, en la progresión de la enfermedad. En consecuencia, un tema central consiste en determinar los componentes protectores específicos de la respuesta inmunitaria humana frente al HIV.

Anticuerpos neutralizantes

En diversas infecciones víricas, los anticuerpos neutralizantes producidos por inmunización protegen al individuo frente a posteriores infecciones. El HIV induce la producción de anticuerpos por parte de los linfocitos B frente a las proteínas víricas, y algunos de estos anticuerpos tienen capacidad neutralizante del virus. La respuesta de anticuerpos se observa típicamente entre el mes y los tres meses posteriores a la primoinfección, aunque en circunstancias excepcionales puede tardar más tiempo en desarrollarse (36).

Los anticuerpos neutralizantes "neutralizan" directamente el virus libre antes de que penetre en la célula y pierda su envoltura. La diana primaria de los anticuerpos neutralizantes son las glicoproteínas de la envoltura, en particular una estructura en asa dentro de una región relativamente hipervariable de la glucoproteína gp120 denominada "dominio principal de neutralización" (V3 *loop*), así como frente a epitopos de la región implicada en la fijación al receptor CD4 (37).

Los anticuerpos neutralizantes se encuentran presentes durante toda la infección por el HIV y, aunque los títulos son generalmente más bajos en las fases avanzadas de la infección, no ha podido demostrarse una correlación entre los títulos de anticuerpos neutralizantes y la progresión de la enfermedad. Por otro lado, estudios detallados de la primoinfección han puesto de manifiesto que los anticuerpos capaces de neutralizar cepas infectivas del virus aparecen con posterioridad al aclaramiento de la viremia, sugirien-

do que otros mecanismos inmunológicos deben ser operativos para el control inicial del virus (38). Además, se ha demostrado que los anticuerpos de personas infectadas en un momento dado tienen una capacidad neutralizante escasa frente a cepas infectivas del HIV, aunque pueden neutralizar cepas de virus *in vitro*. Algunos estudios en animales han revelado que los anticuerpos neutralizantes pueden proteger frente a la inoculación del virus, pero estos experimentos se han realizado en situaciones ideales en que se conseguían títulos altos de anticuerpos previamente a la inoculación intravenosa o mucosa del virus (generalmente, con un inóculo bajo) (36).

Por tanto, se desconoce si la inducción aislada de anticuerpos neutralizantes puede conferir protección frente a la infección natural por el HIV, pero indudablemente puede ser un tema trascendente para el futuro desarrollo de vacunas (39). En este sentido, son especialmente relevantes los hallazgos de una investigación reciente, que han puesto de manifiesto que los anticuerpos neutralizantes naturales frente a la proteína gp120 se fijan, en su mayoría, a una región especialmente flexible de esta estructura, por lo que no consiguen "neutralizar" al virus antes de su penetración en la célula (40). Sólo aquellos anticuerpos que se fijaran de manera estable a la glicoproteína gp120 impedirían la fijación de la misma a su receptor celular.

La capacidad de los anticuerpos neutralizantes para conferir protección frente a la infección por el HIV puede verse afectada, en parte, por el alto grado de variación antigénica que muestra este virus. Esta variación antigénica es particularmente pronunciada en el caso de la gp120, pudiendo aparecer en un sujeto infectado variantes del virus que sean resistentes a la neutralización. También se han descrito variantes del HIV que cambian los residuos de aminoácidos que tienen unidos glúcidos y conforman la cubierta de los glucanos, que es la que al final tiene mayor importancia para la neutralización del virus (41). Esto tiene también consecuencias importantes en el diseño de vacunas, ya que los anticuerpos neutralizantes generados en respuesta a una única cepa de virus inmunizante neutralizarán solamente cepas de virus estrechamente relacionadas, un fenómeno conocido como "especificidad de tipo". Nuevos estudios han subrayado que los anticuerpos dirigidos contra el complejo de fusión de la glucoproteína gp41 pueden neutralizar virus ampliamente divergentes.

La primera línea defensiva en las mucosas está representada por anticuerpos de la clase IgA secretora. Tales anticuerpos secretores se han encontrado en la sangre, saliva y otros líquidos corporales de los sujetos infectados con el HIV, pero queda por determinar su posible papel protector en la respuesta inmunitaria contra esta infección.

Citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos

Otro mecanismo inmunológico para controlar la diseminación de la infección puede ser la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Se trata de un proceso mediante el cual los anticuerpos específicos contra el virus se fijan directamente en proteínas víricas de la superficie de células infectadas, sensibilizando a estas células para ser lisadas por células que se fijan a la porción Fc expuesta del anticuerpo. Las células responsables de esta respuesta son las células NK, que expresan el receptor CD16 para la porción Fc de la IgG. En la mayoría de los enfermos infectados por el HIV se han identificado anticuerpos que pueden mediar esta respuesta. Estos anticuerpos aparecen tras la seroconversión y se mantienen a lo largo del curso de la enfermedad. Se ha postulado que la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos puede limitar la diseminación del virus de célula a célula mediante este mecanismo citotóxico. Sin embargo, la contribución de este proceso inmunológico en la progresión de la enfermedad no está definido (42).

Linfocitos T citotóxicos

Los linfocitos T citotóxicos (LTC) representan un mecanismo protector generado por el individuo frente a diversas infecciones víricas. Los LTC pueden destruir las células infectadas, al reconocer péptidos de 8-9 aa de las proteínas víricas presentados en la superficie celular por las moléculas HLA de clase I (A, B y C). El reconocimiento de este complejo (péptido más HLA de clase I) por parte de los LTC lleva a la lisis y a la eliminación de la célula infectada (43).

Aunque lo definitorio de la infección por el HIV es la aparición progresiva de un estado de inmunosupresión profunda, se ha detectado una respuesta vigorosa específica mediada por LTC en la sangre periférica de pacientes seropositivos. Estas respuestas no están sólo dirigidas contra las proteínas estructurales del virus, sino también frente a la transcriptasa inversa y las proteínas reguladoras como *vif* y *nef*. Esta respuesta está mediada fundamentalmente por los linfocitos CD8+, que pueden reconocer péptidos del HIV en la superficie de células infectadas junto con moléculas HLA de clase I (A, B y C) (44).

En numerosos modelos experimentales de infección viral se ha demostrado un papel protector de los LTC, y existen algunos datos que indican un efecto antiviral de

los LTC en la infección por el HIV. En la infección aguda por el HIV, pueden detectarse concentraciones altas de LTC específicos del virus, y su aparición se correlaciona con el control de la viremia (45). Algunos datos indirectos sugieren que la respuesta de LTC puede retrasar la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, los linfocitos CD8+ de sujetos seropositivos inhiben la replicación del HIV en linfocitos CD4 autólogos *in vitro*. Se ha detectado una capacidad inhibitoria similar en macacos infectados con el virus de la inmunodeficiencia del simio, y la depleción *in vivo* de estas células se acompaña de un incremento notable de la viremia (46). En la infección humana por el HIV se observa un descenso de LTC a medida que progresa la enfermedad, lo que puede contribuir al aumento de la viremia en fases avanzadas de la infección. Más recientemente, la aplicación de la citometría de flujo para el estudio de los LTC ha demostrado una correlación inversa entre la respuesta de LTC y la carga viral. Por último, en pacientes infectados «progresores lentos» puede detectarse una vigorosa respuesta de LTC, lo que respalda el papel protector de este mecanismo defensivo (47).

Respuesta celular proliferativa

La inmunidad de células T contra los patógenos víricos no sólo consiste en la aparición de LTC, sino también en la proliferación de linfocitos T colaboradores y la producción de citocinas como respuesta específica frente a los antígenos víricos. La respuesta proliferativa de células CD4+ se produce, generalmente, por el reconocimiento de péptidos víricos asociados a moléculas HLA de clase II (HLA-DR) en la superficie de la célula presentadora de antígenos. Se ha demostrado una correlación inversa entre la carga viral y la respuesta de células T colaboradoras frente a las proteínas del Gag (proteínas estructurales del core), lo cual demuestra el protagonismo de los linfocitos T colaboradores en el control de la viremia. La intensidad de la respuesta de las células colaboradoras se asocia a una respuesta paralela de los LTC y es probable que el efecto antivírico de las células T colaboradoras esté mediado por el incremento en la respuesta de los LTC.

En la mayoría de personas infectadas, la respuesta de las células T colaboradoras no es muy intensa; en cambio, todos los pacientes con primoinfección tratados antes de la seroconversión con fármacos antirretrovirales de alta eficacia desarrollan una respuesta potente de células T colaboradoras específica para Gag (48). Esta observación ha llevado a la hipótesis de que una proporción significativa de células T colaboradoras específicas para el HIV se pierden en las fases precoces de la infección debido al tropismo del HIV de infectar células CD4 activadas (49).

Bibliografía

1. *Stein, D.S., Korvick, J.A., Vermund, S.H. CD4+ lymphocyte cell enumeration for prediction of clinical course of human immunodeficiency virus disease: A review. J Infect Dis 1992; 165: 352-363.*
2. *Cohen, O., Cicala, C., Vaccarezza, M., Fauci, A. The immunology of human immunodeficiency virus infection. En: Mandell, G.L., Bennett, J.E., Dolin, R. (Eds.). Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases. Churchill Livingstone, Filadelfia 2000; 1374-1397.*
3. *Rinaldo, C., Huang, X.L., Fan, Z.F. y cols. High levels of anti-human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) memory cytotoxic T-lymphocyte activity and low viral load are associated with lack of disease in HIV-1-infected long-term nonprogressors. J Virol 1995; 69: 5838-5842.*
4. *Walker, B.D. Immunology related to AIDS. En: Goldman, L., Bennett, J.C. (Eds.). Cecil. Textbook of medicine. W.B. Saunders Company, Filadelfia 2000; 1889-1893.*
5. *Sereti, I., Lane, H.C. Immunopathogenesis of human immunodeficiency virus: Implications for immune-based therapies. Clin Infect Dis 2001; 32: 1738-1755.*
6. *Wu, L., Gerard, N.P., Wyatt, R. y cols. CD4-induced interaction of primary HIV-1 gp 120 glycoproteins with the chemokine receptor CCR-5. Nature 1996; 384: 179-183.*
7. *Murphy, P.M. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. Ann Rev Immunol 1994; 12: 593-633.*
8. *Epstein, F.H. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. N Engl J Med 1998; 338: 436-445.*
9. *Bleul, C.C., Farzan, M., Choe, H. y cols. The lymphocyte chemoattractant SDF-1 is a ligand for LESTR/fusin and blocks HIV-1 entry. Nature 1996; 382: 829-833.*
10. *Alkhatib, G., Combadiere, C., Broder, C.C. y cols. CCR5: A RANTES, MIP-1_, MIP-1_ receptor as a fusion cofactor for macrophage-tropic HIV-1. Science 1996; 272: 1955-1958.*
11. *Cocchi, F., De Vico, A.L., Garzino-Demo, A. y cols. Identification of RANTES, MIP-1_ and MIP-1_ as the major HIV suppressive factors produced by CD8 T cells. Science 1995; 270: 1811-1815.*
12. *Soto-Ramírez, L.E., Renjifo, B., McLane, M.F. y cols. HIV-1 Langerhans' cell tropism associated with heterosexual transmission of HIV. Science 1996; 271: 1291-1293.*
13. *Doranz, B.J., Rucker, J., Yi, Y. y cols. A dual-tropic primary HIV-1 isolate that uses fusin and the beta-chemokine receptors CKR-5, CKR-3 and CKR-2b as fusion cofactors. Cell 1996; 85: 1149-1158.*
14. *Richman, D.D., Bozzette, S.A. The impact of the syncytium-inducing phenotype of human immunodeficiency virus on disease progression. J Infect Dis 1994; 169: 968-974.*
15. *Liu, R., Pastón, W., Choe, S. y cols. Homozygous defect in HIV coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV infection. Cell 1996; 86: 367-377.*
16. *Michael, N.L., Cgang, G., Louie, L.G. y cols. The role of viral phenotype and CCR-5 gene defects in HIV-1 transmission and disease progression. Nature Med 1997; 3: 338-340.*
17. *Smith, M.W., Dean, M., Carrigton, M. y cols. Contrasting genetics influence of CCR2 and CCR5 variants on HIV-1 infection and disease progression. Science 1997; 351:14-18.*
18. *Winkler, C., Modi, W., Smith, M.W. y cols. Genetics restriction of AIDS pathogenesis by an SDF-1 chemokine gene variant. Science 1998; 279: 389-393.*

19. *Simmons, G., Clapham, P.R., Picard, L. y cols. Potent inhibition of HIV-1 infectivity in macrophages and lymphocytes by a novel CCR5 antagonist. Science 1997; 276: 276-279.*

20. *Fortin, J.F., Cantin, R., Tremblay, M.J. T cells expressing activated LFA-1 are more susceptible to infection with human immunodeficiency virus type 1 bearing host encoded ICAM-1. J Virol 1998; 72: 2105-2112.*

21. *Lee, B., Leslie, G., Soilleux, E. y cols. Cis expression of DC-SIGN allows for more efficient entry of human and simian immunodeficiency viruses via CD4 and a coreceptor. J Virol 2001; 75: 12028-12038.*

22. *Bobardt, M.D., Saphire, A.C., Hung, H.C. y cols. Syndecan captures, protects and transmits HIV to T lymphocytes. Immunity 2003; 18: 27-39.*

23. *Oyaizu, N., Pahwa, S. Role of apoptosis in HIV disease pathogenesis. J Clin Immunol 1995; 15: 217-231.*

24. *Rosenberg, Z.F., Fauci, A.S. Immunopathogenesis of HIV infection. FASEB J 1991; 5: 2382-2390.*

25. *Meyaard, L., Otto, S.A., Hooibrink, B. y cols. Quantitative analysis of CD4+ T cell function in the course of human immunodeficiency virus infection: Gradual decline of both naive and memory alloreactive T cells. J Clin Invest 1994; 94: 1947-1952.*

26. *Pantaleo, G., Fauci, A.S. New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. Annu Rev Immunol 1995; 13: 487-512.*

27. *Berger, T.G., Greene, I. Bacterial, viral, fungal, and parasitic infections in HIV disease and AIDS. Dermatol Clin 1991; 9: 465-492.*

28. *Ho, D., Moudgil, T., Alam, M. Quantitation of human immunodeficiency virus type 1 in the blood of infected persons. N Engl J Med 1989; 321: 1621-1625.*

Summary

The interactions taking place between the human immunodeficiency virus (HIV) and our immune system are extremely complex. The clinical effects of the HIV infection are the result of the virus' ability to weaken the immune system of the infected patient. Essentially, this process occurs due to a decrease in the number of helpers T lymphocytes. These cells, characterized by the cell surface expression of molecule CD4, are instrumental in the development of the immune response among human beings. Consequently, the HIV infection can be considered as a disease of the immune system featuring by a progressive loss of the positive CD4 lymphocytes (CD4+) and, ultimately, producing fatal consequences among the infected individuals. This is so much so, that the HIV produces dysfunction in almost all of the elements in the immune system.

2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment Paris, France, 13–16 July, 2003

Infecciones oportunistas: en el siglo XXI, aún son la primera causa de muerte en las personas que viven con HIV*

Krolewiecki A, Cahn P†

En medio de la gran cantidad de sesiones dedicadas a las diferentes estrategias de uso de antirretrovirales, los nuevos conceptos sobre patogénesis y los datos en aumento sobre pruebas de resistencia —información presentada en la 2da. Conferencia sobre Patogénesis y Tratamiento del HIV, sobre infecciones oportunistas (IO)— podrían haber pasado inadvertidos para aquella audiencia distraída que va tras las multitudes y elige las sesiones más populares. Sin embargo, se presentó valiosa información que, a pesar de no tener las típicas características de "descubrimiento" de otras épocas, se sumó al conocimiento de estos aspectos aún dominantes de la epidemia del sida. Esta aparente indiferencia al tema, en pro de información más novedosa sobre terapia antirretroviral, enfatiza de muchas maneras el fundamento del que podría ser el mensaje fundamental dado por el grupo de ponencias dedicadas a las IO: el tratamiento antirretroviral aún es la mejor manera de prevenir la aparición, modificar el curso e impacto de la morbilidad, la mortalidad y los costos de estas enfermedades que afectan a los pacientes severamente inmunocomprometidos debido a la infección por HIV.

Peter Mugyenyie (Kampala, Uganda) inició la sesión sobre las "IO en escenarios con recursos limitados", retratando los problemas actuales relacionados al manejo de la epidemia en este país, donde la incidencia de la infección por el HIV fue la más alta del mundo hace 10 años, y actualmente es del 6%, notablemente menor a la de los países más afectados. Uganda lo logró a través de medidas costo-efectivas y la incorporación de modesta tecnología. Sin embargo, las IO en general y la tuberculosis en particular, son las que se cobran mayor cantidad de víctimas en esta población. En lo que el Dr. Mugyenyi llamó *The evil convocation* (La Convocatoria Maléfica) —donde describe los problemas sufridos por un país que "ha hecho los deberes" en términos de prevención, pero aún carece de los recursos para tratar a aquellos que sufren la infección— se resume el fuerte impacto de la infección por el HIV, que se manifiesta por sí mismo a través de enfermedades como la tuberculosis o agravando viejas epidemias como la malaria y las enfermedades diarreicas. En la *Eastern Uganda AIDS Clinic*, el recuento de células CD4 —menor a 200 células/mL en casi el 70% de los pacientes que sufren tuberculosis— rememora la anterior propagación epidémica a gran escala y las aún no resueltas brechas terapéuticas. El costo de los tratamientos para las IO es otro sólido fundamento a favor de la difusión del tratamiento antirretroviral. Como lo muestra el Dr. Mugyenyi, el costo de U$S10 a 20 dólares para 2 semanas de antirretrovirales genéricos es barato comparado con los U$S 110 para PCP, U$S 40 para la tuberculosis, U$S 100 para la toxoplasmosis y más de U$S 50 para el Cryptococcus. Esta simple perspectiva económica no toma en cuenta la extensión de los tratamientos, y también deja de lado muchos otros parámetros econónimcos fundamentales como los costos hospi-

**Traducción de los materiales necesarios para este artículo a cargo de Gabriela Churba.*

†Fundación Huesped, Angel Peluffo 3932 (C1202ABB), Buenos aires. Correspondencia a: pcahn@huesped.org.ar

talarios y la pérdida de y la pérdida de actividad laboral por una población económicamente activa.

Kevin De Cock (CDC, Nairobi) siguió la tendencia del Dr. Mugyenyi describiendo la epidemia de tuberculosis en el África subsahariana y sus patrones de diseminación, en un área en que las tres cuartas partes de los 11,4 millones de personas coinfectados con el HIV y tuberculosis. Cabe destacar que el presentador describió a la TB como más de una enfermedad. Así, definió la "Vieja TB" — la clásica enfermedad vista en países pobres con baja prevalencia del HIV—, la TB de los países ricos, la TB con alta incidencia de cepas resistentes a múltiples fármacos (la ex Unión Soviética) y la TB asociada al HIV, como la que hallamos en África. También puso énfasis en la carga que conlleva la transmisión de la tuberculosis por la población HIV negativa, la que representa el 78% del tiempo con baciloscopía positiva contra una mayor proporción de personas HIV positivo (60%), entre los pacientes con tuberculosis. Por lo tanto, la mayoría de las fuentes de contagio son pacientes bacilíferos HIV negativo, mientras que los pacientes más afectados por tuberculosis-enfermedad y aquellos que mueren por TB son personas que viven con el HIV. Además de los pasos tradicionales para el control de la tuberculosis —como la prevención, la vacuna BCG, el control ambiental y el tratamiento de los individuos con cultivos de resultado positivo—, de Cock propuso diferentes enfoques para la controlar la epidemia de tuberculosis HIV en África. Estos pasos incluyen: prueba del HIV, expansión de la terapia directamente observada (DOTS, por sus siglas en inglés), hallazgo de casos activos y terapia preventiva para los pacientes HIV positivo y, finalmente, la disponibilidad del HAART, que brinda una reducción del 80% en el riesgo de contraer tuberculosis. Con respecto a la profilaxis de la TB —la que en estudios anteriores en pacientes coinfectados ha demostrado tener una apropiada relación costo-efectividad—, el presentador hizo una provocativa declaración: ¿Un período de profilaxis de 6 meses puede ser insuficiente y necesitar ser extendido indefinidamente, al menos en aquellas áreas con alta prevalencia de ambas epidemias? Además de requerir comprobación en estudios prospectivos, también deben considerarse otros temas incluyendo la toxicidad, el potencial para el desarrollo de resistencia y costo.

Otras exposiciones trataron el aún no resuelto tema del HAART en un contexto de tratamiento concomitante de TB. Rifampicina es bien conocida como fuerte inductor de la enzima hepática CYP450, lo que ejerce un impacto en la farmacocinética de los inhibidores de la proteasa (IP) y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR). Un estudio realizado en Río de Janeiro, Brasil (1) describe a 89 pacientes sin tratamiento previo que recibieron tratamiento para la TB simultáneamente con HAART. La eficacia del HAART se definió por el logro de una carga viral (CV) menor a 80 copias/ml, como mínimo 4 meses después del tratamiento de la TB. Sólo el 45% de los pacientes tratados con regímenes basados en efavirenz tuvo éxito definido, en comparación con el escaso 26% de aquellos tratados con ritonavir más saquinavir. Otro estudio realizado en América del Sur, realizado por Pérez y colaboradores (2), describe a 52 pacientes que iniciaron la terapia para TB con un régimen estándar de cuatro fármacos y HAART dentro de las 8 semanas del tratamiento para la TB. En este caso, el fracaso en lograr una respuesta viral fue tan alto como el 58.1%; principalmente debido a la escasa adherencia. Cuando la misma población cambió a un segundo régimen HAART, iniciado cuando el tratamiento para la TB se simplificó a isoniazida más rifampina, logró una tasa de respuesta del 77.2%. Así, ambos estudios muestran las dificultades de aplicar tratamiento simultáneo particularmente en aquellos países donde rifabutina no se encuentra disponible.

También en el campo de la tuberculosis, A. C. Hessling (*Cape Town*) presentó datos sobre la enfermedad inducida por BCG en la población pediátrica (3). Su grupo realizó la prueba PCR en aislamientos de *Mycobacterium tuberculosis* de 49 niños, y halló *M. bovis* BCG en 5 de ellos, todos asintomáticos al nacer y diagnosticados con la enfermedad inducida por BCG entre los 4 y los 10 meses de edad. Un interesante hallazgo preliminar es que los 5 aislamientos fueron de pacientes vacunados con la cepa Danesa de *M. bovis* y ninguno con la cepa de Tokyo, también utilizada en ese área. Los hallazgos presentados por este grupo sugieren que debería sospecharse de enfermedad inducida por BCG en cuadros de adenitis axilar ipsilateral en el lugar donde se aplicó la vacuna, aun cuando existieron casos con aislamientos de aspiraciones gástricas, teniendo presente que los cultivos de rutina y los métodos de identificación no discriminan *M. bovis* del *M. tuberculosis*. Cabe destacar que 2 de los 5 niños infectados también desarrollaron tuberculosis simultáneamente.

En países industrializados el alcance de los problemas asociados con las IO está centrado en la definición y la caracterización de tales enfermedades en pacientes con acceso a terapias con el HAART. En una sesión sobre enfermedades asociadas con el sida, Larussa —del *Italian Registry on Neurological AIDS Related Diseases*—, presentó datos sobre encefalitis toxoplásmica durante un periodo de 3 años, con el próposito de identificar los factores pronósticos de progresión de enfermedad y muerte, en un contexto sin restricciones de antirretrovirales o terapias preventivas (4). En este estudio longitudinal donde los pacientes que recibieron el HAART fueron menos propensos a recibir profilaxis para la toxoplasmosis, incluso a bajos recuentos de CD4, los factores asociados con mal pronóstico fueron: el género femeni-

no y la falta del HAART o profilaxis. En referencia al momento oportuno para el inicio del uso de antirretrovirales en pacientes que no han recibido tratamiento alguno y tienen toxoplasmosis cerebral, estos investigadores describen que el incio del HAART dentro de los 2 meses del diagnóstico de toxoplasmosis, no cambió la evolución y el pronóstico de la encefalitis en pacientes que recibieron terapia específica, pero sí tuvo un importante impacto en la progresión a sida. Estos hallazgos destacan dos aspectos fundamentales del manejo de las IO para los médicos que recetan antirretrovirales. Primero: la prescripción de profilaxis para las IO aún tiene sus indicaciones de acuerdo al grado de deficiencia immunológica a pesar del uso de antirretrovirales, al menos durante los periodos iniciales del HAART; y por último: una segunda IO tiene altos riesgos de aparecer tras diagnosticar la primera. Por lo tanto, el HAART y la profilaxis tienen un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad generales de estos pacientes. En referencia con la elección de antirretrovirales de acuerdo con las IO ya diagnosticadas, Calatroni (Venezuela) (5), exploró la actividad antimicótica *in-vitro* de los inhibidores nucleósidos y no nucleósidos de la transcriptasa reversa. De manera interesante, este grupo señala que efavirenz presenta un importante efecto de inhibición *in-vitro* del *Cryptococcus neoformans*. Aún lejos de poder recomendarse en la práctica clínica, es una atractiva idea ya explorada en el caso de inhibidores de la proteasa y toxoplasmosis.

En otra sesión, S. Hopkins (Dublin, Irlanda) (6) reunió información de una epidemia de sífilis durante el periodo 2000-2002. El manejo de la coinfección de sífilis por el HIV plantea tres preguntas esenciales que permancen sin respuesta: 1ra.: ¿Cuándo se indica la punción lumbar?, 2da.: ¿Qué régimen de penicilina debería usarse? y 3ra.: ¿Para poder identificar los fracasos terapéuticos, cómo deberían usarse las pruebas de laboratorio durante el seguimiento?. En un intento por aclarar el manejo de esta enfermedad en pacientes HIV positivo, donde muchas pautas tienen recomendaciones contradictorias, esta presentación propuso un enfoque algorítmico para resolver las dos primeras preguntas. Basándose en parámetros clínicos y de laboratorio (sangre y LCR), se diagnosticó neurosífilis en el 28% de los pacientes, hallazgo que no tuvo correlación con el uso antirretroviral o la fase de sífilis. Con este algoritmo, los autores proponen realizar la punción lumbar en pacientes con síntomas neurológicos o una prueba treponémica con un título mayor a 2.560, y tratar como neurosífilis a aquellos pacientes con al menos dos de los siguientes criterios en LCR: serología positiva, nivel de proteínas mayor a 40 mg/dL o más de 5 glóbulos blancos. La alta sensibilidad y especifidad de este manejo de diagnóstico en la experiencia de los autores (100% sensible y específica), necesita una validación independiente, un seguimiento de las respuestas terapéuticas y el establecimiento de la eventual correlación con los niveles de otras pruebas treponémicas. Este seguimiento parece valedero en vista de la alta prevalencia de sífilis, que parece ser indiferente al uso de antirretrovirales.

Entre las enfermedades asociadas con el virus del herpes humano, tipo 8 (HHV-8, por sus siglas en inglés) Oksenhendler mencionó que —en una serie de 70 casos de Enfermedad multicéntrica de Castleman (MCD, por sus siglas en inglés) (7)— el hallazgo que más se destaca es la coexistencia de una enfermedad asociada con el HHV-8 en 48 pacientes infectados con el HIV: Sarcoma de Kaposi. La enfermedad ya estaba presente en más de 2/3 al momento de diagnosticar MCD. También, la alta incidencia del linfoma asociado con HHV-8, que podría ser la constante evolución de esta enfermedad, en esta serie tuvo una supervivencia media de 60 meses. El mal pronóstico de la asociación del Sarcoma de Kaposi y MCD también se observó en otro estudio prospectivo (8) que incluyó a 61 pacientes.

En resumen, el tema central respecto a las IO se ha dividido en dos realidades diferentes. Por un lado, la progresión tradicional en pacientes sin antirretrovirales. Y, por el otro, el impacto de las terapias con el HAART en la historia natural de la infección por el HIV extendió la expectativa de vida de los pacientes, dando así la oportunidad de que aparezcan nuevas formas clínicas de la enfermedad y creando la necesidad de definir el impacto del HAART en las IO ya establecidas. Además de los indiscutibles beneficios del HAART, las infecciones oportunistas aún permanecen siendo la primera causa de muerte para la gente que vive con el HIV/sida.

Referencias

1. Marinho F. Antiretroviral Therapy during Tuberculosis treatment in Brazil. Abstract 883

2. Perez H. High rate of First HAART failure when started in Parallel with 4-drug TB treatment. Abstract 947

3. Hessling A. BCG-induced disease in HIV-infected children. Abstract #19.

4. Larussa D. Factors associated and prognostic determinants of toxoplasmic encephalitis in the HAART era. Abstract #81.

5. Calatroni M, Antifungal activity of nuclioside analogues and non-nuclioside reverse transcriptase inhibitors. Abstract #904.

6. Hopkins S. Syphilis and the central nervous system in HIV infected patients. Abstract #79.

7. Oksenhendler E. Multicentric Castelman's Disease in 70 HIV infected patients: A prospective cohort study. Abstract #74.

8. Martinez V, Prognostic factors of Kaposi's Sarcoma in the era of HAART. Abstract #78.

Factores asociados al riesgo de infección por HIV en jóvenes usuarios de drogas y sus parejas sexuales

Vazquez M*, Wald G, Ameal F.

Resumen

El artículo forma parte de una investigación en curso[1] sobre la vulnerabilidad frente al HIV-SIDA entre jóvenes usuarios de drogas y sus parejas sexuales, en población del Gran Buenos Aires. El estudio se sustenta en la necesidad de abordar las distintas dimensiones que constituyen la compleja interacción entre la expansión de la epidemia de HIV-SIDA y el uso de drogas, incorporando elementos sobre el riesgo diferencial que presentan las diversas modalidades de consumo sobre la trasmisión del HIV, y en especial, sobre la trasmisión del virus por vía sexual, en un grupo etáreo y social de alta vulnerabilidad potencial.

Se analizaron un conjunto de características que constituyen el perfil sociodemográfico de la población de 15 a 29 años y su vinculación con los factores de riesgo de exposición al HIV fundamentalmente uso de alcohol y drogas y uso de preservativo a partir de la información proveniente de la base de datos de testeo voluntario del Servicio de Infectología del Hospital Fernández.

El análisis de los datos revela que, a pesar de las diferencias por sexo o edad, en todas las franjas estudiadas se repite el bajo nivel educativo como un factor asociado a la seroprevalencia. Esta relación se hace más estrecha si se la asocia al uso de drogas, influyendo en la diseminación del virus tanto por el consumo de drogas inyectables como por la vía sexual, ya que el uso del preservativo entre los usuarios de drogas —tanto por consumo inyectable como no inyectable— es sensiblemente menor que en el resto de la población del grupo etáreo

**Mariana Vázquez: marianav@huesped.org.ar*

1 "Influencia de las redes sociales sobre el riesgo de infección por HIV en jóvenes pobres usuarios de drogas". Directora: Mariana Vázquez, Fundación Huésped. Beca R. Carrillo - A. Oñativia - CONAPRIS, Ministerio de Salud de la Nación. 2002/2003

Introducción

El presente artículo forma parte de una investigación en curso sobre factores asociados a la infección por HIV en población joven del Gran Buenos Aires, incorporando elementos sobre el riesgo diferencial que presentan las diversas modalides de consumo de drogas sobre la trasmisión del HIV —y en especial, sobre la trasmisión del virus por vía sexual— en un grupo etáreo y social de alta vulnerabilidad potencial.

A pesar de la reconocida relación entre el HIV-sida y el uso de drogas, en el país no se cuenta con información precisa sobre los/las usuarios/as de drogas no inyectables (UD), ni se dispone de registros suficientes sobre las personas que viven con HIV, sean éstas usuarias de drogas inyectables (UDI) o no (UD). Tampoco sobre el perfil socio-epidemiológico y la serología de las parejas sexuales de los/as usuarios/as.

Aun así, se estima que la epidemia se extiende entre personas usuarias de drogas no intravenosas y no usuarias a través de la vía sexual, cuestión que impacta sobre el incremento de la infección entre mujeres y eleva las tasas de trasmisión vertical (materno-infantil). Al respecto, el uso de drogas está vinculado al riesgo de infección por HIV debido a prácticas de sexo sin protección y con múltiples parejas, además del uso compartido de jeringas y material de inyección sin esterilizar.

A continuación se presentan los avances desarrollados en la primera etapa de investigación, cuyos objetivos son:

a) establecer la magnitud, frecuencia y distribución de la infección por HIV en jóvenes de 15 a 29 años testeados en el Hospital Fernández (Ciudad de Buenos Aires) entre 1998 y 2002;
b) caracterizar al interior de este grupo el perfil socio-epidemiológico de jóvenes usuarios/as de drogas y sus parejas sexuales en relación a los factores de riesgo de exposición al HIV.

La información relevada corresponde a la base de datos sobre la población que accede al testeo voluntario para detección del HIV en el Servicio de Infectología del Hospital Fernández, de la Ciudad de Buenos Aires[2]. Este hospital concentra el 16,7% de los casos de sida registrados en Buenos Aires y representa el perfil de la epidemia en la zona norte de la ciudad, caracterizada por una mayor proporción de residentes de la Ciudad respecto a otras zonas, un porcentaje más alto de personas con nivel de instrucción medio y alto (secundario incompleto y completo, y terciario) y un mayor peso relativo de casos de sida en hombres que tienen sexo con hombres (38%), seguidos por UDIs (35%) y heterosexuales (24%).

Se trabajó sobre 4090 casos de personas testeadas de 15 a 29 años entre 1998 y 2002, los que representan el 54,8% del total de la base para ese período. La mayor parte de los/las jóvenes testeados provienen del Gran Buenos Aires (Ciudad de Buenos Aires y Conurbano Bonaerense). Se comparó el perfil socio-epidemiológico de los/as usuarios/as de drogas inyectables (UDI), usuarios/as de drogas no inyectables (UD) y parejas de UDI con la población total registrada para ese grupo etáreo. Las principales variables analizadas fueron sexo, edad, nivel educativo, modalidad de consumo (inyectable/no inyectable) y seroprevalencia, así como el conocimiento y aplicación de medidas de cuidado frente al HIV-sida, medida a través del uso del preservativo en todas las relaciones sexuales.

Los resultados obtenidos permiten una primera aproximación al conjunto de factores que propician la vulnerabilidad de los jóvenes frente al HIV, estableciendo niveles de riesgo diferenciales en los subgrupos estudiados (UDIs, parejas de UDIs y UD).

La epidemia de sida en la población juvenil

Actualmente los jóvenes inician su actividad sexual a edades más tempranas; estas relaciones frecuentemente no son planificadas u ocurren bajo coacción (abuso o explotación sexual) lo que aumenta la exposición al sexo sin protección. Por otra parte, es común que entre la población joven no se perciba al HIV como una amenaza directa y se observen resistencias frente al uso del preservativo; cuando éste se utiliza se relaciona más con la intención de evitar embarazos que con la protección frente al sida u otras ITS. Entre las mujeres jóvenes existen riesgos adicionales relacionados con la trasmisión por vía sexual y las altas tasas de fecundidad relativa en este grupo, lo que implica mayores probabilidades de extender la infección entre la población infantil.

El consumo de alcohol y otras drogas, iniciado generalmente durante la adolescencia, representa otro de los factores que hacen a la vulnerabilidad de la población joven frente al HIV-sida. El uso de drogas inyectables ocupa un lugar importante en la diseminación del virus, especialmente entre los usuarios jóvenes. Asimismo, la vulnerabilidad aumenta entre la población más pobre y con menor nivel educativo, debido entre otras cosas, a la ausencia de información adecuada y la

2 *Agradecemos el acceso a la base de datos sobre testeo voluntario a la Lic. Raquel Cahn, Coordinadora de Salud Mental del Servicio de Infectología, y al Dr. Pedro Cahn, Jefe del Servicio de Infectología del Hospital Fernández.*

restricción en el acceso a la prevención y atención de la salud.

En Argentina la población joven (15 a 24 años) ronda los 6.89 millones de personas[3] —el 18% de la población total del país— y si se considera el grupo de 15 a 29 años, la proporción supera la cuarta parte de la población total. La mitad de esta población juvenil reside en el Conurbano Bonaerense. El 66% de los jóvenes viven bajo la línea de pobreza (LP) y el 33,2% bajo la línea de indigencia (LI)[4].

En un escenario de aumento de la pobreza y vulnerabilidad social, el sida constituye una de las problemáticas sanitarias de mayor impacto sobre la población joven. De acuerdo a datos del 2002[5], la mayor proporción de casos de sida registrados en Argentina se concentra entre los 25 y 34 años, con una edad media de 31 años en varones y 28 años en mujeres.

El mayor número de casos de sida notificados pertenece a la Ciudad de Buenos Aires (29%) y a la Provincia de Buenos Aires (46,5%), cuya mayor proporción se registra en el Conurbano Bonaerense (80% de los casos provinciales). Asimismo, alrededor del 26% de los casos de sida registrados en la Ciudad entre 1983 y 2001 corresponden a personas que residen en el Conurbano Bonaerense, proporción que ascendió al 50% durante el 2002.

El desarrollo de la epidemia en la población usuaria de drogas

Argentina es uno de los países del mundo con mayor proporción de enfermos de sida que se han infectado por uso de drogas inyectables (UDIs), problema que contribuye a la diseminación del virus entre población heterosexual e incide seriamente sobre las tasas de trasmisión vertical. Aún cuando la tendencia muestra una disminución en los últimos años, de acuerdo a un estudio realizado sobre los datos registrados hasta junio del 2000 el 43% de los enfermos de sida mayores de 12 años se infectaron por el uso de drogas inyectables (46% de los varones y 32% de las mujeres)[6]. Se trata de un grupo de población joven, con baja escolaridad y residente en las zonas urbanas más empobrecidas.

En la Ciudad de Buenos Aires la proporción de casos por uso de drogas inyectables también tiende a disminuir relativamente —a medida que aumenta la trasmisión heterosexual en varones—. Las infecciones en UDIs representan el 37% de los casos de sida registrados entre 1982 y 2002, pero si se incluye la población del Conurbano que se atiende en la Ciudad esta proporción aumenta al 38,10% del total de casos.

Los casos asociados al uso de drogas inyectables y/o a la trasmisión heterosexual, corresponden a personas jóvenes con bajo nivel educativo (primario completo y secundario incompleto). Al respecto, en los últimos años se observa una disminución constante del nivel educativo, especialmente entre las mujeres, quienes presentan los niveles más bajos de instrucción desde el comienzo de la epidemia.

Dentro de los UDIs que viven con HIV y se atienden en la Ciudad de Buenos Aires, el 16,7% tiene entre 13 y 24 años y el 52% entre 25 y 34 años. Según los datos acumulados entre 1982 y 2001 el 13,9% tiene primaria incompleta, el 39,3% primaria completa y el 21,6% secundaria incompleta[7].

Análisis de los factores asociados a la vulnerabilidad frente al HIV-sida en la población juvenil

Como se planteó inicialmente, para analizar los factores asociados a la vulnerabilidad de la población juvenil frente al riesgo de infección por HIV, se trabajó sobre la base de datos del testeo voluntario realizado en el Hospital Fernandez entre 1998 y 2002. En este sentido, es importante señalar que los resultados obtenidos constituyen sólo un mapeo orientado a visualizar el perfil socio-epidemiológico de los y las jóvenes que accedieron a dicho servicio, ya que no se cuenta con un muestreo aleatorio sobre el total de población del grupo etáreo.

Debido a los ajustes en el relevamiento de datos que fueron realizándose durante este período, y que impide contar con información suficiente sobre parejas de UDI y UD para el total del mismo, se presentarán los resultados de acuerdo al siguiente esquema:

a) Análisis de la población entre 15 y 29 años testeada durante el período 1998-2002
b) Análisis de la población UDI de 15 a 29 años testeada durante el período 1998-2002
c) Análisis de la población pareja de UDIs de 15 a 29 años testeada durante el período 1998-2001 (julio)
d) Análisis de la población UD de 15 a 29 años testeada durante el período 2001 (agosto) - 2002.

De acuerdo a este ordenamiento de la información, se establecen comparaciones entre los UDI y la pobla-

3 INDEC, proyectado al total nacional según población Censo 2001

4 EPH, octubre 2002

5 Ministerio de Salud de la Nación, Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus del Humano, SIDA y ETS, agosto 2002.

6 Preocupet, A. 2001

7 Coordinación SIDA, GCBA 2002

Tabla 1

Grupo Etareo	Sexo	Seroprevalencia por sexo	Seroprevalencia Total
15-19 años	Femenino	3,35%	2,95%
	Masculino	2,14%	
20-24 años	Femenino	7,07%	8,11%
	Masculino	9,31%	
25-29 años	Femenino	10,84%	14,25%
	Masculino	17,05%	

Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002

ción general del grupo etáreo para el total del período, y entre parejas de UDI y UD sólo para los cortes mencionados anteriormente, abordando el análisis desde un enfoque de aproximaciones sucesivas.

Las variables consideradas para el análisis son sexo, edad, nivel educativo, modalidad de consumo (inyectable / no inyectable), seroprevalencia, conocimiento y aplicación de medidas de cuidado[8]. Cabe aclarar que ante la ausencia de información sobre nivel de ingresos, la variable "nivel educativo" resulta la más adecuada para lograr una aproximación a la situación de pobreza de la población bajo estudio[9].

Perfil de la población joven que accede al testeo voluntario

Entre 1998 y 2002 se realizaron el test de HIV en el Hospital Fernandez 7458 personas de ambos sexos. Los jóvenes de 15 a 29 años representaron el 54,84% del total de población testeada, con 4090 casos registrados (54,08% mujeres y 45,91% varones). Dentro de este grupo, la seroprevalencia fue del 9,68%[10] con diferencias por sexo y edad, según se presenta en Tabla 1.

Tabla 2

Grupos de Edad	Población General			Población HIV +		
	NEB	NEM	NEA	NEB	NEM	NEA
15-19 años	14,36%		85.63%	42,85%		57,14%
20-24 años	38,6%	29,68%	31,7%	63,12%	25,53%	11,34%
25-29 años	36,35%	31,85%	19,61%	54,7%	30,77%	14,53%

Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002

La mayor proporción de casos testeados se encuentra en la franja de 20 a 24 años, con 1738 personas, seguidos por la franja de 25 a 29 años (1642 casos) y en tercer lugar la franja de 15 a 19 años (710 casos). La seroprevalencia aumenta en los grupos de mayor edad, siendo más alta entre los varones, especialmente en la franja que va desde los 25 hasta los 29 años.

En la franja más joven es significativa la alta proporción de mujeres que se testea, quienes representan el 67,2% del total de casos registrados. Sólo en la franja de 15 a 19 años las mujeres presentan mayor seroprevalencia respecto a los varones. Esto podría vincularse al mayor acceso de las adolescentes a los servicios de salud en relación a sus pares varones, vinculado al embarazo y a otros temas de salud reproductiva.

En cuanto al nivel educativo[11] éste es relativamente más bajo en las franjas de mayor edad (20-29 años) para la población total analizada. Por otra parte, la mayor proporción de población con bajo nivel educativo se observa dentro del grupo con serología positiva, para todas las franjas etáreas (Tabla 2).

Dentro del grupo de personas con serología positiva de 20 años y más, el nivel educativo es menor entre las mujeres respecto a los varones: en el grupo de 20 a 24 años el 69,7% de las mujeres y el 57,33% de los varones tiene un nivel educativo bajo; en el grupo de 25 a 29 años el bajo nivel educativo corresponde al 58,62% de las mujeres y al 52,38% de los varones.

En lo referido al conocimiento y aplicación de medidas de cuidado, el 88,58% de la población testeada entre 15 y 29 años conoce las medidas preventivas adecuadas[12] pero sólo el 47,21% utiliza el preservativo. Se observa un menor conocimiento preventivo entre los varones (86,42%), quienes a su vez refieren una mayor proporción de aplicación de medidas preventivas respecto a las mujeres. Tal situación podría vincularse a

8 Se releva como medida de cuidado frente al HIV/SIDA el uso del preservativo en todas las relaciones sexuales.

9 Esta variable "proxy" se utiliza habitualmente en los estadísticas oficiales sobre casos registrados de sida.

10 Este dato de seroprevalencia en población general incluye a todos los jóvenes testeados entre 1998 y 2002, entre los cuales aparecen UDIs, parejas de UDIs y UD. La Seroprevalencia hallada para población no usuaria de drogas entre 1998 y 2002 es del 8.91%.

11 Se consideraron 3 cateogorías: nivel educativo bajo (NEB), medio (NEM) y alto (NEA)para mayores de 20 años y dos categorías (NEB y NEA) para menores de 20 años. En el grupo de 15 a 19 años el NEB corresponde a primaria incompleta o completa y el NEA a secundario incompleto o más. Para la franja de 20 años en adelante el NEB incluye hasta secundario incompleto, el NEM hasta terciario incompleto y el NEA terciario completo y universitario (completo o incompleto)

12 Estos datos son similares a los obtenidos por el SIEMPRO (2001) en la Encuesta sobre Condiciones de Vida, que tuvo alcance nacional.

las dificultades que encuentran las mujeres en la negociación del uso del preservativo.

Perfil de la población joven usuaria de drogas inyectables que realizó testeo voluntario

Los usuarios de drogas inyectables representan el 2% de la población de 15 a 29 años testeada entre 1998 y 2002 . Se analizaron 81 casos, el 28,4% femeninos y el 71,6% masculinos: el 13,58% tenía entre 15 y 19 años, el 35,8% entre 20 y 24 años y el 50,61% entre 25 y 29 años. Si bien se trata de un grupo minoritario, resulta altamente significativo por la alta prevalencia de HIV registrada.

La seroprevalencia en UDIs fue de 34,56% en el período estudiado, con una leve diferencia entre varones (34,48%) y mujeres (34,78%). Al analizar los datos anuales, puede observarse una seroprevalencia mayor en 1998 (47,4%), descendiendo en los años subsiguientes.

Por otra parte, se presentan diferencias entre las distintas franjas etáreas. Los UDIs de 15 a 19 años representan el 1,54% del total testeado pero no se encontraron casos con serología positiva. En la franja de 20 a 24 años los UDIs constituyen el 1,67% del total de la muestra, con una seroprevalencia del 17,24%. En cambio, entre la población de 25 a 29 años los UDIs representan el 2,49% de la muestra y tienen una prevalencia de 56,09% en el período analizado (Figura 1).

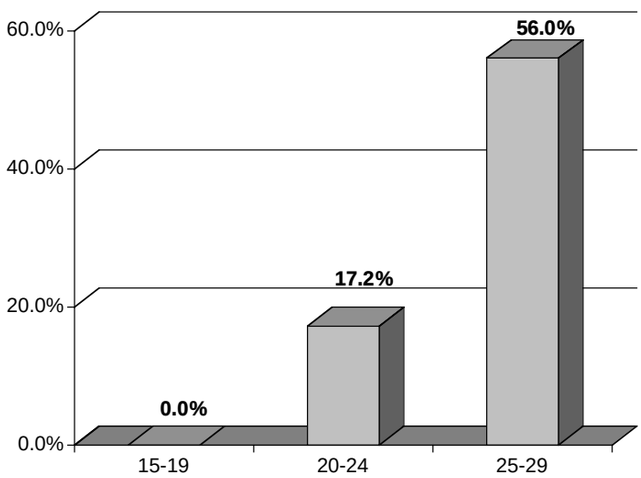

Figura 1: *Seroprevalencia en población UDI. Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002*

Dentro del grupo con serología positiva, el 17,85% de los UDIs tiene entre 20 y 24 años y el 82% entre 25 y 29 años. Si se considera la mediana de edad por sexo dentro de este grupo, para los varones es de 25 años y para las mujeres de 23 años. Esto significa que los casos con serología positiva se registran en población más joven respecto al total de la muestra analizada.

En lo referido al nivel educativo de este grupo, se observó que los usuarios de drogas inyectables presentan menor escolarización respecto al total de la población estudiada en todas las franjas etáreas. En la franja de 15 a 19 años el 63,63% tiene un bajo nivel educativo; éste involucra al 75% de la población entre 20 y 24 años y al 66,6% de la franja de 25 a 29 años. Pero si solo se consideran los UDIs con serología positiva, el bajo nivel educativo alcanza al 80% de la población entre 20 y 24 años y al 82,6% entre los 25 y 29 años.

La mayor prevalencia dentro de la muestra analizada se encuentra en la franja de 25 a 29 años. Este grupo presenta la mayor proporción de personas con bajo nivel educativo, pero a diferencia de lo observado en la población del grupo etáreo con serología positiva, son los varones quienes presentan un menor nivel educativo: el 87,5% de los varones UDI con HIV+ y el 71,42% de las mujeres tienen un bajo nivel educativo.

Con respecto al nivel de conocimiento y aplicación de medidas de sexo seguro (uso de preservativo) entre las personas usuarias de drogas inyectables se observaron los menores índices en ambos casos respecto al total de la población estudiada. Según los datos relevados entre 1998 y 2001, el 85,5% de los UDIs conocen los cuidados preventivos pero sólo el 39,13% utiliza el preservativo. En el caso de las mujeres, el 90,47% conoce la información y el 33,3% logra que su pareja use preservativo. Entre los varones, es inferior la proporción de UDIs que conocen las medidas preventivas (83,3%) pero el 41,6% refiere utilizar el preservativo.

En este sentido, se repite el mismo patrón que en población general, confirmando que entre las mujeres, aún cuando tengan un mayor acceso a la información, existen dificultades para aplicar medidas preventivas, especialmente en lo que se refiere al sexo seguro (uso de preservativo).

El perfil de las parejas de UDIs que accedieron al testeo voluntario

Los datos disponibles sobre parejas de usuarios de drogas inyectables corresponden al período 1998-2001 (julio). Esta categoría se incorporó a la base de datos debido a la detección en las entrevistas pre-test de mujeres heterosexuales que constituían pareja a lo largo del tiempo con varones usuarios de drogas inyectables.

Se registraron 61 casos (todos femeninos) que representan el 2,45% del total de la población entre 15 y 29 años testeada en ese período. La mediana de edad es de 22 años, inferior a la mediana de mujeres UDI (23 años). La seroprevalencia en este grupo fue del 27,86%, la más alta luego de los UDIs de 25 a 29 años (38,09% en mujeres y 37,5% en varones). Esto implica que la exposición al riesgo de infección por HIV en mujeres pareja de usuarios de drogas inyectables es sólo algo inferior que entre las mujeres UDIs, y mucho mayor que el resto de la población.

El 59,09% de estas mujeres presenta un bajo nivel educativo; pero entre las parejas de UDIs con serología positiva la baja escolaridad asciende al 76,47% de los casos, proporción que supera a las mujeres UDIs con HIV+ para el mismo período (75% con bajo nivel educativo).Es decir, se trata de mujeres muy jóvenes y con escasa instrucción, lo que también repercute sobre el acceso a la información y la aplicación de medidas preventivas.

Al respecto, el 82% de las mujeres pareja de UDI conocen las medidas de cuidado; proporción muy inferior a la población general e incluso menor al 90,47% de las mujeres UDIs que conocen estas medidas. Como ocurre con los otros grupos analizados, la proporción de mujeres parejas de UDI que utiliza el preservativo en sus relaciones sexuales es muy inferior a quienes refieren conocer las medidas preventivas. Sólo el 32,78% usa preservativo, lo que representa el valor má bajo respecto a total de población analizada en este período, incluso inferior al grupo de mujeres UDI (Figura 2).

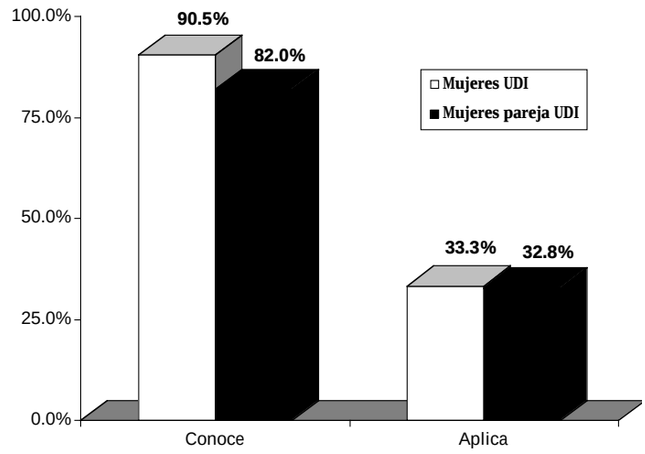

Figura 2: *Conocimiento y aplicación de medidas de cuidado en mujeres UDI y parejas UDI. Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002*

Perfil de los usuarios de drogas no inyectables que accedieron al testeo voluntario

En esta base de datos se ha considerado como UD a los consumidores de alcohol[13] y/o otras substancias, ya sean drogas ilegales (marihuana y cocaína) como el uso ilícito de estimulantes y sedantes. Al respecto, cabe destacar que entre los UD testeados más de un tercio consume solo alcohol y el resto se divide entre el consumo de una o varias de las sustancias mencionadas (en su mayor parte marihuana y cocaína) generalmente acompañada de alcohol. Las características del consumo varían según la franja etárea (Figura 3).

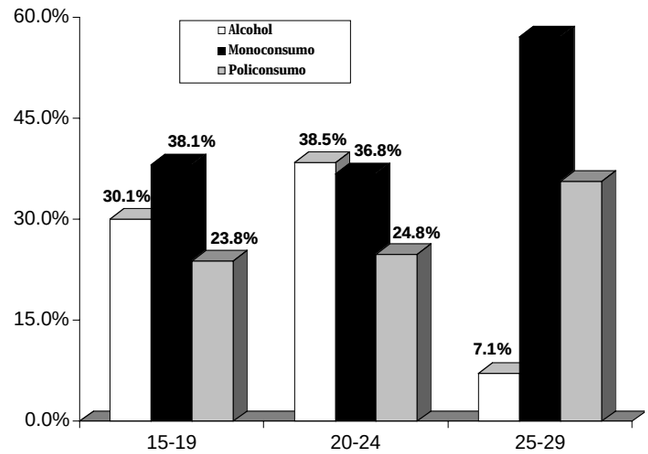

Figura 3: *caracteísticas del consumo en UD. Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002*

Como se había expresado inicialmente, los datos disponibles sobre usuarios de drogas no inyectables (UD) de 15 a 29 años corresponden al período Agosto 2001-Diciembre 2002, habiéndose registrado 208 casos que representan el 17,79% del total de la base para esa franja etárea[14]. La mayor cantidad de jóvenes UD testeados se concentra en la franja de 20 a 24 años (48,08%), seguido por la franja que va de 25 a 29 años (41,35%) y por último, quienes tienen entre 15 y 19 años (10,57%)

En cuanto a la distribución por sexo de los UD testeados entre 2001 y 2002, se trata de un grupo mayoritarimanete masculino (70,7% del total de UD

13 Se incluyeron sólo los que declararon un consumo de alcohol que implica abuso o dependencia según criterios establecidos en el Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-IV)

14 Si se considera al total de usuarios de drogas para este período, el 94,5% son UD y el 5,45% restante UDIs

entre 15 y 29 años) al igual que lo observado en la población UDI.

Los UD que accedieron al testeo voluntario en este período son una población en su mayor parte heterosexual (90,9%) con una seroprevalencia del 7,69%, similar a la encontrada en la población heterosexual no usuaria de drogas de la franja etárea (7,86%).

La razón varón/mujer para UD es de 1:2,4 y la mediana de edad es de 23 años para las mujeres y de 24 años para los varones. No se encontraron casos con serología positiva en la franja etárea de 15 a 19 años, el 25% de los casos HIV positivo corresponden a la franja de 20 a 24 años y el 75% a la de 25-29 años.

Respecto al nivel educativo, la proporción de población UD con bajo nivel educativo asciende al 43,26% en la franja de 15 a 29 años, el 36,06% en mujeres y el 46,26% en varones. Al igual que en población general para esta franja etárea, los UD con serología positiva se concentran en el grupo que tiene menor nivel educativo, representando el 87% de la población UD HIV+. La escolaridad es un factor especialmente significativo entre las mujeres UD, ya que si bien se observa una mayor proporción con escolarización alta, el 100% de las mujeres de este grupo con serología positiva tiene un nivel educativo bajo. Entre los varones, el 83,3% de los UD con serología positiva presentan un nivel educativo bajo (Figura 4).

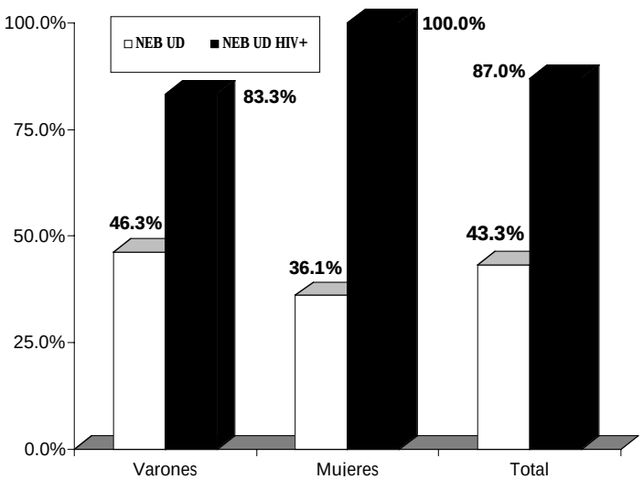

Figura 4: *Nivel educativo bajo en población UD y UD HIV+. Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002*

15 Cabe resaltar que en el período 2001-2002 ha disminuído críticamente el nivel de aplicación de medidas de cuidado en UDIs, los que en el otro perído analizado (1998-2001) alcanzaban un 39,13% de población que aplicaba estas medidas. Esto podría vincularse al aumento de población con bajo nivel educativo en este grupo.

El 100% de los usuarios de drogas no inyectables (UD) de ambos sexos conoce las medidas de prevención, igual al encontrado en UDI pero superando el promedio de la población general testeada para el período analizado (95,89%). En cuanto a la aplicación de las medidas de cuidado, se observa que la proporción de UD que utiliza el preservativo es superior a la de población UDI (8,33%[15]) pero sensiblemente inferior a la encontrada en la población general testeada dentro de esta franja etárea durante el período estudiado (24,51% en UD y 45,08% en población general)(Figura 5).

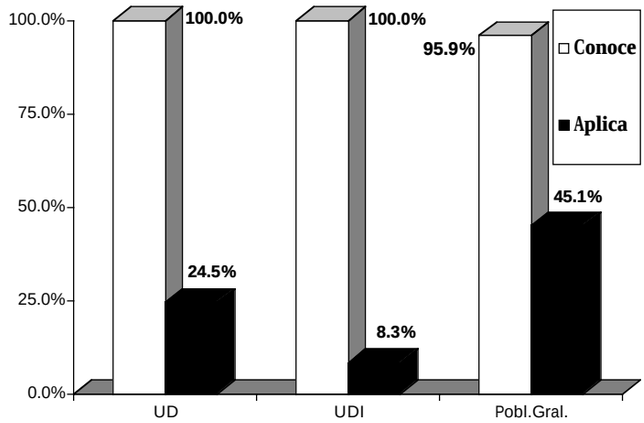

Figura 5: *Conocimiento y aplicación de medidas de cuidado en UD, UDI y población general. Fuente: Servicio de Infectología del Hospital Fernandez, 1998-2002*

Conclusiones

El análisis de la base de datos sobre testeo voluntario del Hospital Fernandez no brinda información que pueda generalizarse a la situación de los jóvenes en general, pero sirve para establecer tendencias, a partir de una primera aproximación a la población bajo estudio.

Los datos expuestos pertenecen a una investigación en curso, y como tal, solo se pretende brindar un pequeño aporte al debate sobre los factores asociados al riesgo de infección por HIV en la población juvenil, que necesariamente deberá enmarcarse en un contexto más amplio. Es decir, la información presentada permite "reafirmar" hallazgos de investigaciones más extensivas e invita a profundizar sobre nuevos temas aún no explorados en toda su complejidad, como la situación de los y las jóvenes usuarios/as de drogas no inyectables o las parejas de UDIs.

Al respecto, es importante mencionar que si bien la población UDI presenta un alto nivel de vulnerabilidad en cuanto a la infección por HIV —y esto merece ser considerado en el diseño e implementación de estrategias preventivas adecuadas—, los y las jóvenes

que usan drogas no inyectables, incluyendo el alcohol —quienes representan una proporción mayor dentro de este grupo poblacional—, también están expuestos al riesgo de infección por la ausencia de prácticas de sexo seguro, aunque habitualmente están menos visualizados en el desarrollo de programas de prevención.

La situación es similar entre las mujeres pareja de UDI, quienes son vulnerables a la trasmisión del HIV por vía sexual y no son objeto de acciones de prevención específicas. Tanto las mujerse UD como las parejas de UDI, concentran la seroprevalencia entre las mujeres más jóvenes y de bajo nivel educativo, al igual que sus pares UDI, con el impacto agregado que esto tiene sobre el riesgo de trasmisión vertical[16].

En este marco, se puede observar en el perfil de la población estudiada algunas características que nos acercan a los factores relacionados a la vulnerabilidad entre los y las jóvenes. En primer lugar, resulta significativo el peso de la escolaridad en relación a la seroprevalencia en todos los grupos analizados, teniendo en cuenta que el Hospital Fernández representa el perfil epidemiológico del sida en la zona norte de la Ciudad de Buenos Aires, caracterizado por un mejor nivel educativo respecto al promedio y un menor porcentaje de casos registrados en UDIs.

Sin embargo, en la población juvenil testeada durante el período 1998-2002, la que representa más de la mitad del total relevado, se concentra un alto nivel de personas con bajo nivel educativo en todos las franjas de edad. Lo mismo ocurre con los casos que presentan serología positiva, donde la mayor proporción tiene bajo nivel educativo, sobre todo en la franja de 20 a 24 años.

Al analizar las diferencias por sexo en la población joven testeada con resultado HIV+ se observa una mayor proporción de mujeres con bajo nivel educativo en relación a sus pares varones. El perfil de los UD con HIV+ es similar al de la población general, ya que el total de las mujeres con serología positiva tiene nivel educativo bajo. En el grupo de UDIs la relación se invierte y son los varones quienes concentran el menor nivel educativo entre la población con serología positiva.

Pero a pesar de las diferencias por sexo o edad, en todas las franjas estudiadas se repite el bajo nivel educativo como un factor asociado a la seroprevalencia, relación que se hace más estrecha si se la asocia al uso de drogas. En este sentido, el uso de drogas influye sobre la seroprevalencia entre la población joven estudiada, no sólo en lo referido al consumo inyectable sino en la diseminación del virus por vía sexual ante la escasa aplicación de medidas de cuidado (uso del preservativo) motivo por el cual se hace necesario implementar estrategias de reducción de riesgos en la infección por HIV vinculadas a la promoción de prácticas de sexo seguro en la población joven en general y en particular entre la población usuaria de drogas.

Bibliografía Consultada

Coordinación de SIDA del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires. "Situación epidemiológica del VIH/SIDA en la Ciudad de Buenos Aires". Infosida 2002; 2(2).

Deustche Bank. "Jóvenes Hoy. Segundo estudio sobre la Juventud en Argentina". Editorial Planeta; 1999.

Dirección de Estadisticas de Salud. "Estadísticas Vitales 2001". Ministerio de Salud de la Nación; 2002.

INDEC. "Encuesta Permanente de Hogares, medición octubre 2002". Ministerio de Economía de la Nación; 2002.

INDEC. "Proyecciones Censo Nacional de Población y Vivienda 2001" Ministerio de Economía de la Nación, 2002

Intercambios, Asociación Civil para el estudio y atención de problemas relacionados con las drogas, con apoyo de ONUSIDA. "Prevención del VIH-SIDA en Usuarios de Drogas. Resultados de un proyecto de investigación e intervención". Octubre 1999

Kornblit A. L, Mendez Diz A M y otros. "Consumo de drogas y conductas sexuales en Argentina". Meeting of Latin American Studies Association, Washington DC, September 6-8, 2001.

Miguez H. "Consumo de sustancias psicoactivas en Argentina". Acta Psiquiátrica y Psicolológica de América Latina 2000; 46(3).

Preocupet A. "Situación Epidemiológica de los Usuarios de Drogas Inyectables Enfermos de SIDA en Argentina". Revista Ensayos y Experiencias 2001; 7(39).

SEDRONAR. "Primer Informe Nacional sobre Sustancias Adictivas". Secretaría de Programación para la Prevención de la Drogadicción y la Lucha contra el Narcotráfico, Presidencia de la Nación. Noviembre, 1999.

SIEMPRO. "Encuesta sobre Condiciones de Vida 2001". Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales, Presidencia de la Nación, 2002.

UNICEF - ONUSIDA - OMS. "Los jóvenes y el VIH-SIDA, una oportunidad en un momento crucial". Junio 2002.

16 Las tasas de fecundidad más altas se encuentran entre las mujeres más jóvenes y con menor nivel educativo, quienes por otra parte tienen un menor acceso a los servicios de salud respecto a sus pares de más edad.

Summary

This article is part of a research work currently underway on HIV-AIDS vulnerability among young drug users and their sexual partners, within the population of Greater Buenos Aires. The study is supported by the need to approach the various variables involved in the complex interaction between the spread of the HIV-AIDS epidemic and the use of drugs, by incorporating elements related to the differential risk of HIV transmission caused by the various consumption modalities and, especially, to the virus transmission via sex, within an age and social group which has a high potential vulnerability.

An analysis was made of the shared characteristics constituting the socio-demographic profile of the population aged 15 through 29 and their link with the HIV exposure risk factors, namely alcohol and drug consumption and the use of condoms, on the basis of information obtained from the voluntary testing database of the Hospital Fernandez' Service on Infectious Diseases.

The analysis of the data reveals that, regardless the differences in sex or age, the educational level appears, repeatedly, as the major factor associated with seroprevalence in all the groups under study. Such ratio is still more meaningful when associated with drug consumption, which has an influence upon the spread of the virus as a result of both the use of intravenous drugs and sexual behavior, considering that the use of condoms among drug users —among both injectable and non-injectable consumers— is significantly lower than in the rest of the population in the same age group.

Abstracts seleccionados
2nd IAS Conference on
HIV Pathogenesis and Treatment

Paris, France, 13–16 July, 2003

9. THE INHIBITORY QUOTIENT (IQ) OF TIPRANAVIR/RITONAVIR (TPV/R) IN TRIPLE CLASS EXPERIENCED HIV+ PATIENTS; RESULTS FROM BI 1182.52

DL Mayers1, VM Kohlbrenner1, C Dohnanyil, JP Sabo1, TR MacGregor1, W Verbiest2, P McKenna2 and S McCallister1

1 Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Ridgefield, CT, USA; and 2 Virco, Mechelen, Belgium.

Purpose: A high IQ – the ratio of trough plasma drug concentration to the protein-adjusted viral IC50 – is a useful indicator of the potential therapeutic margin of antiretroviral (AR) drugs. The IQ data for most AR drugs was obtained in studies of treatment naive patients (pts). TPV is a non-peptidic protease inhibitor (NPPI) that has demonstrated sustained viral-load (VL) response during up to 80 weeks of treatment in multiple-protease inhibitor (PI)-experienced pts. The BI 1182.52 phase II study allowed evaluation of the IQ breakpoint for successful viral suppression using TPV in highly treatment experienced (HTE) pts.

Methods: BI 1182.52 was an international, randomized, double-blinded trial of three doses (500 mg/100 mg; 500 mg/200 mg; and 750 mg/200 mg) of TPV/r given BID in HIV+ pts. Pts were triple–class-experienced, and had detectable plasma virus on their >second PI-based regimen. IQ was calculated using the trough plasma TPV concentration at 14 days after starting TPV/r, divided by the protein-adjusted viral IC50. The protein adjustment factor was 3.75. TPV IQ was related to the change in VL during 2 weeks of functional monotherapy with TPV/r in these HTE patients.

Results: 216 HIV+ patients with a median baseline VL of 4.5 log10 copies/ml and CD4+ cell counts of 153 cells/mm3 were enrolled. 157 pts from all three study arms were included in the IQ analysis. The median VL responses after 2 weeks of functional TPV/r monotherapy for IQs <5, >5–25, >25–50, >50–100, >100–150 and >150 were –0.19, –0.35, –0.82, –1.31, –0.96 and –1.23 respectively. This result suggests that there is an apparent IQ breakpoint of roughly 50 in HTE pts below which there is a decrease in antiviral response. 67% of patients in this study reached this IQ threshold >50.

Conclusions: The IQ of TPV observed in this trial of HTE triple class experienced pts compares favourably IQ data for other PIs obtained from treatment-naive pts. This high IQ, coupled with the need for multiple protease gene mutations in most HIV isolates that show decreased susceptibility to TPV, suggests that TPV/r may provide antiviral activity in the majority of HTE HIV+ patients.

13. PRELIMINARY RESULTS OF ESPRIT (EVALUATION OF SUBCUTANEOUS PROLEUKIN IN A RANDOMISED INTERNATIONAL TRIAL): BASELINE PREDICTORS OF CD4 T-CELL RESPONSE TO INTERLEUKIN-2

L Weiss1, J Aboulhab2, GA Babiker2, JD Bebchuk3, J Darbyshire2, D Newberry2, C Capitant1 and JP Aboulker1for the ESPRIT research group

1 Hospital European Georges Pompidou, Paris, France; 2 Medical Research Council, London, UK; and 3 University of Minnesota, Minneapolis, MN, USA

Background: ESPRIT is an international, randomized (1:1) trial to determine if subcutaneous (SC) IL-2 therapy in addition to combination antiretroviral therapy (ART), compared to ART alone reduces the risk of progression of disease (POD), (defined as AIDS or death) among patients (pts) with baseline CD4 ¡∑300 cells/mm3.

Methods: As of March 2003, among 3832 patients enrolled, 1394 of 1929 assigned IL- 2 have completed at least 8 months follow up. Of these, the 1142 (82%) who completed 3 cycles of IL-2 are the focus of this report. The median age at baseline was 41 yrs. 18% were female, 23% had prior POD, 13% co-infected with HCV, 5% co-infected with HBV, median ART experience was 54 months, with 77% undetectable HIV viral load and median baseline CD4 and nadir CD4 of 472 (IQR: 380–600 cells/mm3) and 216 (IQR: 117–328 cells/mm3) respectively. The relationship between baseline characteristics and CD4 cell response after 3 cycles of IL-2 at 8 months of follow up are explored using logistic regression.

Results: Of the 1142 patients who completed 3 cycles of IL- 2 by month 8, 9.1% were classified as 'non-responders' because they had CD4 counts below their baseline values. There were 4.6% who had a small increase of less than 50 cells/mm3, and 22.4% who had an increase of between 51 and 200 cells/mm3. The remaining participants, 63.9%, were classified as 'responders' because they had an increase of at least 200 cells/mm3, (27.5% did not reach their CD4 goal, defined as twice the CD4 baseline or 1000 cells/mm3, and 36.4% did). The following were associated with CD4 response (>200 cell/mm3 increase or above CD4 goal at 8 months): higher nadir CD4 (P<0.001), higher baseline (P=0.02) CD4, and younger age (P=0.03). Odds of response increased by 28% and 11% respectively, for a 100 higher nadir and baseline CD4 count, and by 19% for 10 year younger age. There was no evidence of an association with viral load <500 copies/ml, hepatitis C or B status, time on ARTs, prior POD or gender.

Conclusions: CD4 cell count response after the first 3 cycles of IL-2 at Month 8 is associated with a higher nadir and baseline CD4 and younger age.

36. BIKS STUDY (LOPINAVIR/RITONAVIRE-FAVIRENZ COMBINATION): COMPLETE 24-WEEK RESULTS

V Ferré1, C Allavena1, I Poizot-Martin2, G Beck-Wirth3, P Perré4, F Raffi1, I Cohen Codar5 and the BIKS Study Group 1

University Hospital of Nantes, France; 2 Hospital Sainte Marguerite, Marseille, France; 3 Hospital E Muller, Mulhouse, France; 4 Centre Hospitalier «Les Oudairies», La Roche/Yon, France; and 5 Abbot, France

Background: NRTIs are associated with significant long-term toxicities and cross-resistance. NRTI-sparing regimens need to be assessed as alternative HAART regimens.

Methods: The BIKS Study is an ongoing multicentre, open-label, controlled trial to assess the combination of LPV/r (533.3/133.3 mg) BID and EFV 600 mg QD in HIV-1infected patients (pts). Pts have to be NNRTI naive and, if PI experienced, have less than five LPV associated mutations (2001 ANRS algorithm) in the protease gene.

Results: 86 pts have been enrolled, with the following baseline characteristics: 65 ARV-naive/21 ARVexperienced (12 PI-naive), mean CD4 cell count 307/mm3, mean HIV RN: 4.84 log10 cp/ml (>5 log10 cp/ml in 42% of the pts). After a median follow up of 36 weeks, premature discontinuation occurred in 14 pts, due to CNS side effect (*n*=3), cutaneous rash (*n*=3), non compliance or lost to follow up (*n*=3), others (*n*=5). From baseline to week 24, the mean HIV RNA decrease was –3 log10 cp/ml. Plasma HIV RNA was <400 cp/ml in 92% of the pts and <50 cp/ml in 76% of the patients at W24 (on-treatment analysis). The mean increase in CD4 (cells/mm3) was +162 at W24. On intent-to-treat analysis, 87% of the patients had HIV-RNA <400 cp/ml at W24. Viral rebound occurred in 4 pts: 2 pts had blips (HIV RNA <400 cp/ml on subsequent control), 1 was not compliant and 1 had confirmed virologic failure. Grade 3/4 clinically relevant adverse events have been notified in 34 pts (40%) including CNS symptoms (*n*=17), diarrhoea (*n*=11), cutaneous rash (*n*=4). Grade 3/4 hypercholesterolaemia, hypertriglyceridaemia and asymptomatic hepatic cytolysis have been observed in 29, 13 and 3 pts, respectively. After an initial increase between baseline and W4, the median change in fasting triglycerides and total cholesterol at W24 was +0.88 and +0.62 g/l, respectively. Median increased in LDL/HDL ratio was +0.27 at W24. The dual combination of LPV/r-EFV shows a similar immuno-virological efficacy to a NRTI-based HAART regimen with an acceptable tolerability. Durability of antiviral effect will be assessed at W48 of follow-up.

38. A RANDOMIZED, DOUBLE-BLIND, MULTI-CENTTE COMPARISON OF EMTRICITABINE QD TO STAVUDINE BID IN TREATMENT-NAIVE HIV-INFECTED PATIENTS

F Raffi1, M Saag2, P Cahn3, M Wolff4, D Pearce5, JM Molina6, J Hinkle7, A Shaw7, E Mondou7, JB Quinn7 and F Rousseau7 for the FTC301 Study Team

1 CHU de Nantes, Nantes, France; 2 UAB, Birmingham, AL, USA; 3 Fundacion HUESPED, Buenos Aires, Argentina; 4 San-Borja Arriarian Hospital, Santiago, Chile; 5 St. Luke Medical Group, San Diego, CA USA; 6 Saint-Louis Hospital, Paris, France; and 7 Gilead Sciences, Inc., Durham, NC, USA

Background: Emtricitabine (FTC) is a new once daily (QD) NRTI in development with potent activity against HBV and HIV. Stavudine (d4T) is a frequently used nucleoside analogue (NRTI) for the treatment of HIV infection.

Methods: Antiretroviral naive patients with screening plasma HIV-1 RNA (VL) >5000 c/ml were randomized in a 1:1 ratio to 200 mg FTC QD or d4T BID at standard doses. All patients also received open-label didanosine (ddI) QD and efavirenz (EFV) QD and were evaluated at Baseline (BL), every 4 weeks to W48 and then every 12 weeks. Virologic failure (VF) was defined as never achieving VL <400 c/ml, or two consecutive visits >400 c/ml after achieving <400 c/ml. Efficacy failure (EF) was defined as VF, new CDC class C progression event, or loss to follow-up. Tolerability failure (TF) was defined as permanent discontinuation of blinded study medication due to AE. The Kaplan-Meier (KM) probability of failure was compared between treatment arms using a log-rank test. Absolute CD4+ and CD4% change from BL were compared between treatment arms at W60.

Results: A total of 571 (285 d4T, 286 FTC) patients were enrolled. The median BL VL was 4.9 log10 and the The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment S193 Paris, 13–16 July 2003 median BL CD4+ was 288 cells/mm3. The majority of patients were male (85%) and Caucasian (52%). The median duration of follow-up was 60 weeks. BL characteristics were comparable between the two arms. The KM probabilities at W60 were: VF, 15.3% for d4T and 7.4% for FTC (*P*=0.001); EF, 22.0% for d4T and 12.5% for FTC (*P*=0.002); and TF, 16.6% for d4T and 7.4% for FTC (*P*=0.003). Mean increase from BL at W60 in absolute CD4+ was 163 cells/mm3 (FTC) and 137 cells/mm3 (d4T); mean increase from BL in CD4% was 8.6% (FTC) and 5.1% (d4T). The majority of adverse events in both treatment arms were mild or moderate in severity.

Conclusion: Once-daily FTC demonstrated durable and superior virologic efficacy and tolerability through 60 weeks of follow-up compared to twicedaily d4T when used with once-daily ddI and EFV.

39. COMPARISON OF PI-BOOSTED INDINAVIR WITH EFAVIRENZ PLUS STAVUDINE REGIMENS IN EASIER (EUROPEAN AND SOUTH AMERICAN STUDY OF INDINAVIR, EFAVIRENZ, AND RITONAVIR)

M Stek Jr1, B Hirschel2, J Benetucci3, G Reboredo4, D Duiculescu5, J Begovac6, K Brinkman7, D Banhegyi8, M Shivaprakash1 and J Menten1 for the EASIER study team

1 Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA; 2 Division des Maladies Infectieuses, HUG, Geneva, Switzerland; 3 Hospital Muniz-Fundai, Uspallata, Argentina; 4 Hospital de Clinicas PETS, Cordoba, Argentina; 5 Spitalul Clinic de Boli Infectioase si Tropicale, Romania; 6 Clinical Hospital for Infectious Diseases, Zagreb, Croatia; 7 OLVF, Amsterdam, the Netherlands; and 8 St Laszlo Hospital, Budapest, Hungary

Objectives: To investigate antiviral activity (vRNA and CD4) and safety of a compact nucleoside-sparing regimen of indinavir (IDV) 800 mg bid, ritonavir (RTV) 100 mg bid, and efavirenz (EFV) 600 mg qhs (Regimen A) versus IDV+RTV+EFV plus stavudine (D4T) 40 mg bid if weight >60 kg or 30 mg bid if <60 kg (Regimen B) in PI-, NNRTI- and D4T-naive HIV-1+ patients.

Design: Multicentre, randomized, open-label, 48 week comparative trial.

Baseline: Regimens A and B enrollment numbers were 47 and 46, % male 70 and 74, VRNA log10 (Mean ±SD) 4.6 ±0.6 and 4.7 ±0.7, and CD4 cells/mm3 (Mean ±SD) 407 ±234 and 322 ±175, respectively.

Results: Changes from baseline at 48 wks. (latest data carried forward) for vRNA log10 (Mean ±SD) and CD cells/mm3 for Regimen A were –2.79 ±0.86 (#44) and +168 ±129 (#44) and –2.50 ±1.22 (#44) and +207 ±207 (#43) for Regimen B, respectively. Observed data for vRNA <400 and <50 cps/ml at 48 weeks were 34/34 (100%) and 25/34 (74%) for Regimen A and 33/36 (92%) and 28/36 (78%) for Regimen B, respectively. ITT (NC=F) data for vRNA <400 and <50 at 48 wks. were 34/47 (72%) and 25/47 (53%) for Regimen A and 33/46 (72%) and 28/46 (61%) for Regimen B, respectively. Over 48 weeks the following frequencies of clinical adverse events were reported for regimens A and B, respectively: drug-related (66 and 54%), nervous system (23 and 33%), psychiatric, e.g. depression (9 and 11%), renal colic/urolithiasis (6 and 9%), and rash (13 and 11%). Discontinuations due to clinical and laboratory AEs were 15% and 2% for regimen A and 11% and 2% for regimen B, respectively. The frequency of discontinuations due to a serious drug-related AE was 6% and 4% with regimens A and B, respectively. Similar degrees of compliance were found for both regimens using pill counts and adherence questionnaires.

Conclusion: At 48 weeks, the compact, IDV/RTV+EFV nucleosidesparing regimen yielded similar promising efficacy and safety data as compared with results achieved using the PI+NNRTI foundation plus D4T.

52. RISKS OF CARDIOVASCULAR DISEASE ASSOCIATED WITH HIGHLY ACTIVE ANTIRETROVIRAL THERAPY AMONG PERSONS TREATED FOR HIV/AIDS

AR Levy1, B Sobolev1, RS Hogg1,2, U Iloeje3, J Mukherjee3, B Yip2, M Harris2, MV O'Shaughnessy2 and JS Montaner2

1 Department of Health Care and Epidemiology, University of British Columbia (BC); 2 BC Centre for Excellence in HIV/AIDS; and 3 Bristol-Myers Squibb, Canada

Background: Although abnormal lipid profiles have been reported among persons treated with highly active antiretroviral therapy, the evidence regarding the risk of cardiovascular disease has been equivocal.

Objective: To estimate the association between use of protease inhibitors (PI), and non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTI) and the risk of hospitalization or death from cardiovascular disease, in a population-based cohort.

Methods: We included all antiretroviral naive HIV-infected persons in British Columbia (BC), Canada, who initiated triple therapy after August 1, 1996. Subjects were followed until March 31, 2001 for a hospitalization record or death certificate with a diagnostic code for myocardial infarction, stable or unstable angina or cardiovascular disease. Information was linked on use of antiretroviral medications and all hospitalizations and deaths the cohort using administrative data sources. Use of PIs and NNRTIs were treated as time-dependent covariate in a Cox proportional hazards model, after adjusting for age, sex, baseline CD4 count, year of entry and prior cardiovascular disease. Ninety percent confidence intervals (90% CI) are presented due to the exploratory nature of these analyses.

Results: All 2 616 subjects in the cohort received nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTI); of these, 10% received only a nucleoside analogue, 40% also received PI, 24% also received NNRTI and 26% also received both PI and NNRTI. Over a mean of 3.0 years of follow-up, 24 subjects were hospitalised or died with evidence of cardiovascular disease. After adjusting for covariates, the hazard ratio (HR) during periods of exposure to PIs alone was 3.9 (90% CI: 1.0, 15.2), during periods with exposure NNRTIs alone 1.6 (90% CI: 0.3, 10.5), and periods with both PI and NNRTI exposure, 2.2 (90% CI: 0.5, 9.6).

Conclusions: This population-based analysis showed that the risk of cardiovascular disease may be increased when HIV-infected subjects were using PIs. The true association is likely to be stronger than shown here because misclassification of exposure likely reduced in magnitude of the association.

117. ANTIVIRAL EFFICACY, METABOLIC CHANGES AND SAFETY OF ATAZANAVIR (ATV) VERSUS LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/RTV) IN COMBINATION WITH TWO NRTIs IN PATIENTS WHO HAVE EXPERIENCED VIROLOGICAL FAILURE WITH PRIOR PI-CONTAINING REGIMEN(S): 24-WEEK RESULTS FROM BMS AI424-043

L Nieto-Cisneros1, C Zala2, WJ Fessel3, J Gonzalez-Garcia4, C Cohen5, R McGovern6, E Adler7 and C McLaren6

1 Hospital Regional No. 1 Gabriel Mancera, Del Valle, Mexico; 2 Fundacion Huesped, Buenos Aires, Argentina; 3 Kaiser Permanente Medical Center, San Francisco, CA; 4 Hospital la Paz, Madrid, Spain; 5 Community Research Initiative of New England, Boston, MA; 6 Bristol-Myers Squibb Company, Wallingford, CT; and 7 Bristol-Myers Squibb Company, Pennington, NJ, USA

Background: ATV is a potent once-daily azapeptide PI with a distinct resistance profile, demonstrated safety and efficacy in naive and experienced patients, and a lipid profile superior to marketed PIs.

Objective: Compare efficacy, lipid profile and safety of non-boosted ATV with LPV/RTV regimens in ARV-experienced patients with virologic failure on a PI-containing regimen.

Methods: Multinational, open-label, controlled study in ARV-experienced patients randomized (1:1) to ATV 400 mg QD or LPV/RTV 400/100 mg BID with two NRTIs.

Results: Three hundred patients randomized, 290 treated. Week 24 results demonstrated significant virological responses for both regimens with a greater decrease in RNA for LPV/RTV vs ATV (mean changes from baseline (SE), HIV RNA (log10 c/ml) –2.11 (0.09), –1.67 (0.08); CD4 (cells/mm3) 121 (14), 94 (13). A post-hoc analysis showed decrease in RNA was comparable between regimens in patients without nucleoside mutations at baseline. Mean lipid changes from baseline (LDL-C, total-C, HDL-C, triglycerides) were lower for ATV (–6%, –2%, +12%, –2%) vs LPV/RTV (+5%, +17%, +18%, +55%). Adverse events (AEs) were comparable between regimens and were consistent with known safety and tolerability profiles of the study drugs. Serious AEs were infrequent.

Conclusions: Significant reductions in HIV RNA and robust increases in CD4 cell counts were observed in this PI-failing, ARV-experienced population. While non-boosted ATV demonstrated less antiviral efficacy than the boosted LPV/RTV regimen, ATV had a more favourable lipid profile. ATV may be an option for some ARV-experienced patients, e.g., where lipid management is a priority.

236. RECOMBINANT BF INTERSUBTYPES OF HIV-1 IN A POPULATION OF INJECTING DRUG USERS IN ARGENTINA

M Vignoles1, A Espinosa2, M Gómez Carrillo1, H Sheppard2, R Donovan2, L Martínez Peralta1, D Rossi3, G Radulich4, H Salomón1 and M Weissenbacher1

1 National Reference Center for AIDS, Department of Microbiology, School of Medicine, University of Buenos Aires, Argentina; 2 Viral And Rickettsial Disease Laboratory, California Department of Health Services, Richmond, CA, USA; 3 Intercambios Asociación Civil, Buenos Aires, Argentina; and 4 Asociación El Retoño, Buenos Aires, Argentina

Genomic characterization by nucleotide sequencing of the HIV-1 variants is an important tool for the understanding of the virus transmission, dissemination and epidemiology in the community. Forty percent of the notified AIDS cases in Argentina represent individuals who have acquired the virus through the sharing of drug injecting equipment. In this study, sequences of a region of the *gag*, *pol* and *vpu* genes of the HIV-1 were analysed in samples of 21 injecting drug users (IDU) residing in the suburbs of the city of Buenos Aires. Partial nucleotide sequencing of *pol*, *gag* and *vpu* genes was performed using RNA extracted from plasma samples. RT-PCR products were purified and used as templates for automated direct sequencing (ABI Prism 377 DNA sequencer, Foster City, CA). The subtype recombination analysis included bootscanning and detailed visualization of the alignments with published reference sequences of subtypes B, F, C and A. Subtype assignment was phylogenetically confirmed by neighbour joining, using the Kimura 2 parameter and bootstrapping. All the studied samples were BF recombinants in at least one of the three studied genes. Mosaic structure analysis showed that 12 samples (57%) had the same recom- Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medical Press S240 bination pattern as the CRF12_BF. For the remaining nine samples, the pattern differed in at least one of the three genes. In one of the 21 samples a different recombination pattern was observed in the three genes. The relationship of these fragments with the CRF12_BF was phylogenetically confirmed. These results indicate the predominance of BF recombinants in the IDU population and the presence of sequences closely related to the CRF12_BF in one or more genes in a high percentage of individuals. This phenomenon can be explained by multiple recombination events between different BF recombinant forms and virus related to the CRF12_BF throughout time.

275. ENHANCEMENT OF HIV-1 VIRAL PRODUCTION IN VITRO BY SUPERINFECTION

P Fernández Larrosa, A Ceballos, R Rabinovich, S Marquina, and L Martínez Peralta

Centro Nacional de Referencia de SIDA, Departamento de Microbiología, Facultad de Medicin, UBA, Buenos Aires, Argentina

Superinfection with HIV-1 occurs *in vitro* and *in vivo*, and is considered to be the main cause of the high frequency of circulating recombinant forms worldwide. Viral production is normally high in patients and different viral variants accumulate over time causing the necessary conditions for superinfection. Previous experiments in our laboratory suggested pseudotype production due to superinfection with different HIV-1 strains. However, no dynamic studies about viral production have been made in a superinfection system. In order to study the influence of superinfection on viral production, H9- HTLVIIIB cells, infected with HXB2 viral strain, were pretreated with 2.2 μg/ml polybrene for 30 min at 37°C and centrifugated at 4°C, before being superinfed with MN strain at moi=1. Viral production was quantified by syncytia production using MT2 cells by limiting dilution, and by a commercial ELISA for p24 antigen (HIVAGTM-1Monoclonal Abbott, Abbott Laboratories). The virus produced by the superinfected cells was used to infect MT2 cells and characterization of proviral DNA in MT2 cells was made by amplification of the C2V3 region of *env* gene followed by digestion with an enzime (BsmA I) that differentiates both viral strains. Syncytia production revealed a 1.7 log increase at the first day post-superinfection (ps) as regard to a non superinfected H9HTLVIIIB control, while p24 antigen quantification suggested a 1.5 increase. Viral production during following days did not differ significantly from the control. Viral characterization showed both strains production at first day, while at following days, only the original strain (HXB2) was detected. Superinfection *in vitro* of H9HTLVIIIB cell line with HIVMN strain increased total viral production only at first day post-superinfection. The cytophatic effect observed since 24 h ps could probably explain why this enhancement was not observed later on. This viral mechanism could play an important role *in vivo* in the phisiophatology of HIV infection and persistence.

276. FREQUENCY AND INFECTIOUSNESS OF HIV-1 PROTEASE INHIBITOR RESISTANCE VARIANTS

M Carobene1, A Rubio1, G Turk1, M Saracco1, M ainberg2 and H Salomon1

1 National Reference Center for AIDS, Buenos Aires, Argentina; and 2 McGill AIDS Centre, Montreal, Quebec, Canada.

Introduction: The most common mechanism for the generation of drug resistance in HIV-1-infected patients treated with protease inhibitors (PIs) is through the emergence and accumulation of multiple amino acid substitutions within the viral protease (PR). This emergence is a stepwise process and is promoted by ongoing viral replication in the presence of subinhibitory concentrations of these specific inhibitors. The aim of the present work is to analyse the frequency of appearance of mutations in PR selected by most of the PIs currently in use (SQV, IDV, NFV, RTV, APV), in patients undergoing treatment failure, and to perform *in vitro* assays to evaluate viral infectivity of recombinant clones harbouring some PI resistanceassociated mutations.

Methods: Viral RNAs extracted from plasma samples of 470 Argentinean patients undergoing treatment failure were sequenced and the frequency of PI resistance-associated mutations was assessed. Recombinant clones carrying drug resistance-associated mutations at positions 84 (I84V), 90 (L90M) and 84/90 (I84V/L90M) of the PR were constructed by cloning a fragment containing the PR gene from the sequence of BH10 reference strain and using site-directed mutagenesis procedures. Afterwards, mutant fragments were put back into BH10 and transfection of COS 7 cells was performed to yield infectious particles. Every cloning and mutanegesis step was confirmed by sequencing. Infectivity of recombinant clones was evaluated by Single Cycle Infectivity assay, using GHOST/CXCR4 cells as target for infection, and flow cytometry.

Results: Frequency analysis of mutations present in the sequence of the analysed samples showed that mutations in positions 84 and 90 of the PR region, that causes and/or contributes to clinical and phenotypic resistance to SQV, IDV, NFV, RTV and APV, were found in only 4% of the samples (n=19). In these cases, several other mutations in PR were identified as well. The recombinant clones carrying I84V, L90M and I84V/L90M mutations were dramatically impaired, i.e., 68–75% in infectiousness compared to wild-type virus.

Conclusions: The low frequency of appearance of mutations at positions 84 and 90 in the PR of our samples may be due to low fitness and/or infectiousness of the variants harbouring these mutations.

438. LEVELS OF PLASMA HIV RNA AND CD4 T CELLS AFTER DISCONTINUATION OF HAART INITIATED WITHIN SIX MONTHS OF SERO-CONVERSION

C Zala, A Krolewiecki, A Federico, A Gun, C Ochoa, B Bouzas and P Cahn

Fundacion Huesped, Buenos Aires, Argentina

Treatment of seroconversion aims at lowering viral set point and preventing CD4 decline upon discontinuation of therapy. We explored the effect of HAART when initiated within 6 months of seroconversion on plasma HIV RNA (VL) and CD4 count following treatment discontinuation.

Methods: VL and CD4 count at 24 weeks after discontinuation of HAART were evaluated in patients who initiated therapy within 6 months of seroconversion (SC). Eligible patients for analysis had received therapy for at least 3 months and had VL <400 copies/ml at treatment interruption. VL and CD4 count were compared with those from 18 chronically infected patients (CR) with VL <400 copies/ml at discontinuation of HAART within a prospective trial of STI.

Results: Twelve (12) out of 45 patients enrolled in an observational cohort of seroconverters were eligible for analysis. Mean VL at initiation of therapy was 4.9 and 4.3 log10 copies/ml in SC and CR respectively (P=0.02). Median time 'off therapy' was 27 weeks in SC and 24 weeks in CR. VL following treatment interruption was –1.63 log10 copies/ml relative to pre-therapy levels in SC compared with –0.06 log10 copies/ml in CR (P<0.05). Number of patients who sustained a VL decrease >1 log10/ml from pre-therapy levels was 8/12 in SC versus 1/18 in CR. VL in 4/12 SC but in none of CR remained below 400 copies/ml following discontinuation of therapy. Mean CD4 T cells/mm3 at interruption of therapy was 799 in SC and 680 in CR. After treatment discontinuation mean CD4 decrease was –226 in SC and –227 in CR (P=0.9).

Comments: Following >24 weeks of treatment interruption, plasma HIV RNA levels reached a plateau below pre-therapy levels in SC but not in CR patients. However, the effect of HAART in SC seems to be limited to prevent a drop of CD4 T cells after treatment discontinuation.

439. EARLY DETECTION OF HIV INFECTION USING FOURTH-GENERATION ASSAY AS A SCREENING TEST IN A HIGH PREVALENCE POPULATION

I Zapiola, L Mammana, S Fernandez Giuliano and MB Bouzas

Unidad de Virología, Hospital "F.J. Muñiz", Buenos Aires, Argentina

Introduction: The worldwide HIV-1 infection is estimated in more than 40 million people and there are an estimated 13000 new cases daily. The diagnosis of primary infection usually cannot be achieved with standard antibody serologic tests. The inclusion of p24 antigen assay can help to detect HIV infection before the development of HIV antibodies. New fourth generation (4th gen) assays can detect simultaneously anti-HIV antibodies and p24 antigen in serum or plasma.

Objective: Evaluate the diagnostic utility of a 4th gen assay included as a screening test in the diagnostic algorithm.

Materials and methods: During 165 days a total of 2736 fresh serum samples from patients who assist for HIV diagnosis were included. All samples were analysed using a 4th gen EIA (Genescreen Plus, Bio Rad) as a screening test. Positive results were confirmed by Western blot (WB) (New Lav Blot, Bio Rad). p24 antigen (Ag) was analysed in all 4th gen EIA-positive/WB-negative or indeterminate (ind) samples and a new specimen from the patient was obtained. All samples from patients identified as seroconverters were also analysed by a third generation (3rd gen) EIA (Ortho HIV-1/2 Ab Capture Test System).

Results: 2342 (85.59%) samples were negative by the 4th gen assay and 337 (12.32%) were confirmed as positive by WB. 57 4th gen EIA-positive specimens were WB-negative or ind. HIV infection was discarded in 38/57 with the analysis of subsequent samples giving a 1.38% of false-positive results. 19 samples 4th gen EIA-

positive/WB-negative or ind were p24 Ag-positive and belong to nine patients with primary infection. When they were analysed by 3rd gen EIA, 12 were positive and seven negative, four of them correspond to first samples of four seroconverting patients.

Conclusions: The inclusion of a 4th gen assay in the diagnostic algorithm allowed us the identification of four patients ongoing seroconversion via p24 Ag detection. For clinical laboratories, is important to address the p24 Ag sensitivity of the 4th gen assays when they are selected. High sensitivities for HIV antibodies and for p24 Ag are needed in order to detect early seroconversion samples specially in high HIV prevalence groups to provide an opportunity for early initiation of treatment, counselling and to reduce the risk of transmission.

549. ASSESSMENT OF DEPRESSION IN PATIENTS AFTER SUBSTITUTION OF THEIR PI/NNRTI WITH LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/R)

J Rockstroh1, Y Shen6, R Bortolozzi2, J Carmena3, A Vaughn4, W Cuevas 5, F McMillan6, M Luo6, R Rode6 and R Tressler6 for the M00-267 Study Group

1 Med. Klinik I der Universität Bonn, Germany; 2 Juan Bautista Alberdi Hospital, Rosario, Sta Fe Province, Argentina; 3 Hospital Dr Peset, Valencia, Spain; 4 Newark Community Health Center, Newark, NJ, USA; 5 Clinica Dr. Vallejo, Las Piedras, Puerto Rico; and 6 Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA

Background: HIV+ patients (pt) on HAART may experience mild-tomoderate side effects (SE) related to the PI or NNRTI in their antiretroviral regimen. These SE may affect depression. This analysis evaluates whether an 8-week substitution with LPV/r can alleviate SE and improve symptoms of depression while maintaining viral control (HIV RNA <400 copies/ml).

Methods: PLATO is a randomized, open-label, multicentre (169 sites, 14 countries), Phase IV trial. Pt experiencing Grade 2 PI/NNRTI-associated side effects were to substitute LPV/r for the suspect PI/NNRTI and remain on baseline (BL) NRTIs. The Center for the Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D), a validated self-report questionnaire, was administered at BL and week (Wk) 8. In addition, plasma viral load, safety, and QOL measures [ACTG Symptoms Distress Module, with two additional items for nephrolithiasis (ASDM); and MOS-HIV] were followed.

Results: 585 pt have data available through Wk 8 of Tx with LPV/r (80% male, mean age 42 years), including 194, 128, 134, 97 and 32 pt previously on NFV, IDV, IDV/RTV, EFV or another PI/NNRTI, respectively. At BL, depression (CES-D score ¡∑16) was reported for 40%, 41%, 48%, 51% and 48%, and decreased to 31%, 26%, 27%, 28% and 42% with 8 weeks of LPV/r therapy for pt previously on NFV, IDV, IDV/RTV, EFV or another PI/NNRTI, respectively. Mean improvements in CES-D were seen from BL to Wk 8 in pt previously on NFV (–1.9 from 14.7; *P*=0.002), IDV (–3.8 from 15.2; *P*<0.001), IDV/RTV (–5.2 from 16.4; *P*<0.001), EFV (–6.7 from 18.0; *P*<0.001) or another PI/NNRTI (–2.7 from 16.5; *P*=0.1). Higher ASDM and lower MOS-HIV scores (BL and Wk 8; *P*<0.001), female gender (BL; *P*=0.04) and younger age (Wk 8; *P*=0.002) were associated with depression. In addition, 97% of pt maintained or improved viral control.

Conclusion: In patients with Grade 2 toxicities, prevalence of depression (CES-D score ¡∑16) was reduced after substitution with LPV/r. Factors associated with depression included QOL, gender and age.

551. QUALITY OF LIFE IN PATIENTS TREATED WITH FIRST-LINE ANTIRETROVIRAL THERAPY CONTAINING NEVIRAPINE AND/OR EFAVIRENZ IN THE 2NN STUDY

F Van Leth1, D Martin2, M Fisher3, H Laplumé4, B Conway5, P Robinson6, FW Wit1 and JMA Lange1-7

1 International Antiviral Therapy Evaluation Center, Amsterdam, The Netherlands; 2 Toga Laboratories, Edenvale, South Africa; 3 Brighton General Hospital, Brighton, UK; 4 Hospital Profesor Alejanro Posadas, Buenos Aires, Argentina; 5 University of British Columbia, Vancouver, Canada; 6 Boehringer Ingelheim, Ridgefield, USA; and 7 University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

Background: The 2NN study is a multicentre randomized trial comparing efficacy and safety of first-line antiretroviral treatment containing nevirapine (NVP) and/or efavirenz (EFV). The present substudy examines differences in the quality of life (QoL) during 48 weeks of follow-up.

Methods: Patients were treated with d4t+3TC plus either NVP once daily, NVP twice daily, EFV or NVP+EFV. The NVP-only arms were combined because there were no differences in QoL changes. QoL was assessed by the MOS-HIV questionnaire, which captures physical and mental well being in 11 subscales and two summary measures [physical health score (PHS) and mental health score (MHS)]. The scales range from 0 (bad) to 100 (good). Patients in Thailand (*n*=210), Poland (*n*=22) and Greece (*n*=8) were excluded, since no validated version of the questionnaire existed for these languages. The summary measures and subscales were evaluated for change in the QoL score between baseline and week 48 by ANOVA.

Results: Of the 1216 patients, 976 were eligible for the present study. Of these, 471 (48%) had QoL scores available at both baseline and week 48. There were no differences between the arms in changes in QoL for any of the subscale or summary scores. The increase in PHS for NVP was 3.9, for EFV 3.4 and for NVP+EFV 2.9 (*P*=0.712). For MHS, the increases were 6.1, 7.0 and 3.9, respectively (*P*=0.098). Baseline plasma HIV-1 concentration (pVL) of >100000 copies/ml was significantly associated with improvements in PHS and MHS, while baseline CD4 count or disease stage were not.

Conclusions: Although treatment of naive patients with NVP or EFV combination regimens resulted in significant improvements in pVL and CD4 counts, these changes may not be reflected by significant improvements in QoL, for periods up to 48 weeks. However, patients with baseline pVL >100000 copies/ml significantly increase their QoL, regardless of the treatment received.

557. EVALUATION OF SIDE EFFECT TOLERABILITY AND QUALITY OF LIFE (QOL) MEASURES IN PATIENTS AFTER SUBSTITUTION OF THEIR PI/NNRTI WITH LOPINAVIR/RITONAVIR (LPV/R)

R Hayden1, R Rode6, H Mingrone2, A Katsambas3, B Rodwick4, H Schalk5, Y Shen6, J Sylte6, M Luo6 and R Tressler6 for the M00-267 Study Group

1 Hospital Guilherme Alvaro - Centro de Pesquina, Santos, Brazil; Hospital Muniz; 2 Infectology, Buenos Aires, Argentina,"A. Sygros" Dermotology Hospital University; 3 Dermotology Clinic, Athens, Greece; 4 Health Positive, Safety Harbor, FL, USA; 5 Private Practice, Vienna, Austria; and 6 Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA

Background: Virologically stable, HIV+ patients (pt) may experience mild-to-moderate side effects (SE) related to the PI or NNRTI in their antiretroviral regimen. This study evaluates whether substitution with LPV/r can alleviate SE and improve QOL, while maintaining viral load (VL) control.

Methods: M00-267 is a randomized, open-label, multicentre (169 sites, 14 countries), Phase IV trial. Pt experiencing Grade 2 PI/NNRTI-associated SE were randomized (4:1) to immediate substitution [IS; Baseline (BL)] or deferred substitution [DS; week (Wk) 4] of their PI/NNRTI with LPV/r. All pt remained on BL NRTIs. Plasma VL, safety and QOL [ACTG Symptoms Distress Module, with two additional items for

nephrolithiasis (ASDM); MOS-HIV, Mental and Physical Health Summary Scores (MHSS and PHSS)], were performed at BL, Wk 4 and Wk 8. Results represent 'pooled' analyses for IS and DS.

Results: 826 evaluable pt have data available through 18 Feb 2003 (80% male, mean age 42 years), including 290, 170, 182, 136 and 48 pt previously on NFV, IDV, IDV/RTV, EFV or another PI/NNRTI, respectively. Grade 2 GI SE were reported at BL for 92%, 56% and 46% of pt previously on NFV, IDV or IDV/RTV, respectively, with improvement of at least one toxicity grade at Wk 8 in 90%, 89% and 80%, respectively. Grade 2 CNS SE were reported at BL for 60% of pt previously on EFV, with improvement of at least one toxicity grade at Wk 8 in 91%. No new onset SE occurred in ¡∑5% of pt, except diarrhoea (20%, 13% and 18% previously on IDV, IDV/RTV or EFV, respectively), nausea (10% previously on EFV) and elevated triglycerides (8% previously on IDV). Improvements in QOL [ASDM (–6.0 from 25.3), MOS-HIV MHSS (+4.0 from 47.2) and PHSS (+2.5 from 49.8)] were observed from BL to Wk 8 (P<0.001). For pt with VL at BL and Wk 8, 91% had VL <400 copies/ml at BL compared to 96% at Wk 8 (P<0.001).

Conclusion: Substitution of LPV/r resulted in overall improvement of side effect tolerability and QOL (ASDM and MOS-HIV) while maintaining viral control.

595. STRATEGIC TREATMENT INTERRUPTION: AN OBSERVATIONAL STUDY OF 145 PATIENTS IN ARGENTINA

C Perez, A Krolewiecki, I Cassetti, C Vanzulli, H Perez, G Rey Kelly and P Cahn

Fernandez Hospital, Buenos Aires, Argentina

Background: Treatment interruption (TI) is becoming frequently considered for the care of HIV+ patients in a variety of situations. Their utilization as a therapeutic strategy has not been fully explored. We present an observational study of a large cohort of patients on TI.

Methods: An observational study of patients with viral load (VL) <15000 copies having their therapy stopped by their physicians as a therapeutic strategy in 2 clinics in Buenos Aires caring for a large population of HIV+ patients. Through chart review, pre-therapy, on therapy and post-interruption data on viral load, CD4 and clinical performance was gathered and entered into a database.

Results: As of March 03, 145 patients were entered. Females: 54 (37.2%). Mean age: 37.6 yo. Pre-therapy median VL 4.31 log and CD4 447. Mean follow-up of TI 56 weeks (range 18–136) for 1820 patient/months observed. At TI median CD4 was 667 and VL was <50 in 64.1%. Twenty (13.8%) patients restarted therapy (2 pregnancies); 10 (50%) due to low CD4, high VL 4 (20%), both 2 (10%), symptoms 2 (10%). There were no opportunistic infections. Among patients with pretherapy CD4 >350, 10 of 115 (8.6%) reinitiated therapy vs 10 of 30 (33.3%) of those with <350 cells; with CD4 % >20, 9 of 109 (8.2%) and with <20 11/36 (30.5%) reinitiated. When VL was observed, reinitiated 15 of 104 (14.4%) with VL <5 log and 5 of 23 (21.7%) with >5 log.

Conclusions: Patients with TI as a therapeutic option have more chances of remaining off therapy for a longer period of Paris, 13–16 July 2003 ©2003 International Medical Press S346 time if their pre-therapy absolute CD4 is >350 and a percentage CD4 is >20. Falling CD4 are the most likely reason to restart therapy. Regardless of these laboratory predictors, no clinical events were seen when the TI was a strategic medical decision at 2 centres with high patient load for this observational period.

599. A PROSPECTIVE RANDOMIZED TRIAL OF TREATMENT DISCONTINUATION IN ASYMPTOMATIC PATIENTS WHO STARTED ANTIRETROVIRALS WITH PRESERVED IMMUNE FUNCTION - 48 WEEK DATA

A Krolewiecki1, C Zala1, MB Bouzas1, H Perez1, C Vanzulli2, I Cassetti2 and P Cahn1

1Fundación Huésped, Buenos Aires, Argentina; and 2Helios Salud, Buenos Aires, Argentina

Background: Treatment interruption for patients on HAART with uncompromised clinical, virological and immunological conditions, is an attractive and popular strategy. However, evidence to support this practice is lacking. We present 48 week data on this randomized trial.

Methods: HIV+ individuals on HAART for >6 months, with nadir CD4 count <350 cells and a pre-ARV viral load (VL) >60000 c/ml were randomized to stop (DIS) or continue (CON) HAART. The CON group received standard care; the DIS group had monthly controls for 24 weeks then every 8 weeks until week (W) 48. Clinical, virological, immunological and metabolic parameters were followed in both groups. Therapy was restarted when patients reached clinical endpoints or with CD4 <350 or VL >1 log from pre-therapy at 2 consecutive visits. QOL and economics were analysed.

Results: 36 patients were randomized, 20 to DIS and 16 to CON. All patients completed 48 weeks follow up. Baseline (median) CD4 counts were 644 and 633 cells in the DIS and CON groups respectively. No clinical events were seen in either group. No laboratory endpoints were reached in the DIS group. One patient in the DIS group resumed therapy due to pregnancy. In the CON group there was one clinical endpoint (toxicity). At W48 all 19 (95%) patients in the DIS group had VLs within 1 log of the pre-therapy values, and the median (VL (pretherapy and W48) was 0.03 log (mean VL of 4.35 and 4.38 at pre-therapy and W48, respectively). Median CD4 was 486 at W48. In the CON group CD4 and metabolic parameters remained stable. Economic analysis revealed net savings of >30 00 US$/pt/yr in the DIS group. Significant decreases were seen in LDL of hypercholesterolemics and lactate in the DIS group.

Conclusions: This randomized study confirms that stopping therapy in patients with nadir CD4 count >350 cells is safe and convenient. Pre-therapy VL is a good predictor of the VL after 48 weeks of treatment discontinuation.

656. CLINICAL RESEARCH IN HIV: A STUDY OF 1357 PATIENTS IN A REFERENCE CENTRE IN ARGENTINA

P Patterson, A Krolewiecki, C Ochoa, M Tocci, C Zala and P Cahn

Fundación Huésped and Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

Objectives: To describe demographic characteristics of participants in clinical trials for HIV at one clinical research site in the city of Buenos Aires

Methods: Data base review of 54 clinical trials (CT) conducted at Fundación Huésped/Hospital Fernández. Demographic characteristics and compliance with protocol were evaluated.

Results: Between Jan 97–Dec 02, 1357 patients signed an informed consent to participate in a clinical trial. Forty-one trials (76%) involved testing of an investigational drug and 13 (24%) were strategically designed trails sponsored by investigators. Most of those were phase II/III trials on safety and efficacy of new antiretroviral including nucleosides (12.2%), NNRTIs (12.2 %), and PIs (29.3%). Other studies explored the effect of new antifungals (15%) and immunomodulators (24%). Median age of participants was 35.2 years (1–67). Four hundred were female (29.5%) and 957 were male (70.5%). Risk behaviour for acquisition of HIV included, MSM, 40.6%, heterosexual: 41.4%, drug addiction: 16.3%, and others (transfusion and MTCT) 1.7%. A total of 1351 patients were screened and 1130 (83.6%) were eligible for randomization (SCR failures: 16.4%). Once enrolled 133 patients (11.8%) discontinued follow up due to: an adverse event (82: 61.7%), treatment failure (19.6%), noncompliance or poor adherence (9.8%), consent withdrawal (2.1%) and lost to follow-up (6.8%).

Conclusions: In our centre, gender balance reflected the overall distribution of the epidemic in Argentina. Albeit high when compared with other countries, participation of IVDA is lower than their share in the total AIDS cases. Low rate of screening failures and high level of retention over time confirm that high-quality research is not limited to the industrialized countries.

670. NATURAL HISTORY OF NAIVE PATIENTS AGED >50 YEARS EXPOSED TO HAART

G Ben, C Criscuolo, S Balinotti, L Abusamra, H Perez and P Cahn

Hospital Fernandez, Buenos Aires, Argentina

Background: Patients of 50 years or more are considered 'old' in regard to the HIV epidemic. Age has been shown as an independent risk factor for disease progression. We performed a retrospective chart review on a single reference centre in order to identify demographic characteristics, disease progression, virological and immunological response and survival.

Results: We identified 236 naive patients diagnosed as HIV+ at age >50 years. Median age at entry: 54 (50–80); male 196, female: 40. Risk behaviour: homo/bisexual 42.2%; heterosexual: 41.9%; transfusion; 3%; IVDA: 0.84%. Other/no data:

11.0%. AIDS at entry: 81 cases (34.3%). Follow-up (FU): median 32 months (1–164). Total: 9192 pts/month. Median VL at entry: 4.97 log10 (<1.7–5.97). Median CD4 at entry: 190 (5–1436). A total of 96 pts completed 48 weeks FU, 52 were lost to FU, and 5 died due to AIDS, 83 did not reach yet 48 weeks FU. Out of the mentioned 96 cases, PI-based HAART was prescribed in 68%, NNRTI in 30.2% and triple nuke in 2%. Delta Viral Load at 48 weeks: -1.97 log10; 89.6% having VL <500 copies/ml. Delta CD4 at 48 weeks: +143 cells/ml. No new OIs were diagnosed. At week 96 1 pt died (AIDS), 4 discontinued therapy (2 STI, 1 failure, 1 lost to FU), 12 did not reach week 96 and 79 completed the period. Compared to baseline values, delta viral load: –3.27 log10; delta CD4: +213; 87.4% with VL <500.

Conclusions: OIder patients in our cohort are predominantly male, and acquired HIV by sexual transmission. During the observation period, patients remaining on treatment showed virological and immunological responses similar to those observed in the general population.

748. ANTIRETROVIRAL THERAPY FOLLOWING NRTI-RELATED SYMPTOMATIC HYPERLACTATAEMIA

C Ochoa, R Quercia, G Mittelman, A Sisto, H Perez, P Cahn and C Zala

Fundacion Huesped/Hospital Fernandez, Buenos Aires, Argentina

Symptomatic hyperlactataemia (SHL) is a life-threatening adverse event related to therapy with analogue nucleosides. Current guidelines advice switch/cessation of NRTIs in patients presenting with SHL. However, the optimal therapeutic approach to patients who experience SHL remains under evaluation.

Objective: To describe clinical outcome of patients who switch or rechalleged antiretrovirals following an episode of SHL. **Methods:** Patients with SHL were identified among 1345 individuals receiving any NRTI containing regimen at a single clinic. SHL was defined as ¡∑1 of the following: GI symptoms, fatigue, myalgia, dispnea in addition to a confirmed abnormal venous lactate (>2.5 mmol/ml). A chart review evaluated clinical outcome of survivors after switching or re-introduction of antiretroviral therapy.

Results: Between Jan 00 and Jan 02 we identified 21 pts(13 male) with a SLH (15.6 cases/1000 persons-year). Three pts died and 18 were included in this analysis. At presentation, median time on therapy was 31.5 months (11–66). All patients were on triple therapy including two NRTIs. Median CD4 count at presentation was 271 cells (94–1350) and plasma HIV RNA <50 copies/ml. Median venous lactate was 4.5 mmol/l (2.8–10.6). Following a diagnosis of SHL, 14 pts stopped ARV therapy and 4 pts switched to ABC from d4T. Median time to a normal venous lactate (<2.1 mmol/ml) was 4 weeks (2–16 weeks) After a washout period of 6 weeks (2–28) 14 pts resumed ARV therapy: LPV/r + NNRTIs (*n*=3); a double boosted PI without NRTIs (*n*=2); PI/r + ABC (*n*=4); TZV (*n*=2); EFV + 2 new NRTIs (*n*=3). After resuming therapy one patient relapsed after 4 weeks of an SQV/r/EFV/ABC regimen. Seventeen pts remained asymptomatic after a median follow up of 24 weeks (4–96).

Comments: Following recovery of SHL, antiretroviral therapy seems to be safe for most patients who switch or avoid NRTIs. Venous lactate is a simple and useful tool to monitor patients who experiences SHL.

813. GENOTYPIC RESISTANCE TEST IN THE DAILY CLINICAL PRACTICE TO IMPROVE THE CHOICE OF ANTIRETROVIRAL TREATMENT RESCUE: A NON-RANDOMIZED STUDY IN HIV PATIENTS WITH VIROLOGIC FAILURE IN ARGENTINA

A Petroni1, A Maranzana1, G Deluchi1, D Garone1, I Cassetti2 and J Benetucci1

1 Laboratorio de Retrovirus y Virus Asociados, Fundai, Argentina; and 2 FUNCEI, Buenos Aires, Argentina

Objective: To evaluate the utility of genotyping in the daily clinical assistance of patients with virologic failure (VF).

Methods: 173 nonrandomized subjects with no more than three VF [defined as an increase in viral load (VL) of at least 1 log from nadir] were grouped in two arms regarding they had (GENO; *n*=93; subtype B, 51% and B/F, 49%), or not (CONTROL; *n*=80), baseline genotyping to guide treatment choice. Interpretations of resistance profiles were done with the Stanford database. VL and CD4 counts were at 0, 3, 6, 9 and 12 months of follow up. SUCCESS, or FAIL, was assumed if patients could, or not, reach and maintain undetectable VL. Phylogenetic analysis was implemented with ClustalX.

Results: The proportion of patients with undetectable VL was higher in GENO than in CONTROL, from 6 (65 vs 45%, *P*=0.031) to 12 months (59 vs 36%, *P*=0.006). However, when the number of VF was considered, such proportion was higher in GENO than in CONTROL only for two VF, at 6 (76 vs 26%; *P*=0.002) and 12 months (62 vs 27%; *P*=0.013). In GENO, the baseline CD4 values were almost twice higher for SUCCESS than for FAIL groups with one (*P*=0.012), two (*P*=0.016) or three (*P*=0.034) VF, while in CONTROL, non-significant differences were observed.

Conclusions: The best response to rescue treatment was observed in individuals from GENO arm with two VF. In patients with one or three VF and highest baseline CD4 levels, the response improved when treatment choice was guided by genotyping.

894. RETROSPECTIVE ANALYSIS OF TWO REGIMENS OF ANTIRETROVIRAL THERAPY IN PATIENTS WITH HIV REQUIRING ANTI-TUBERCULOUS TREATMENT WITH RIFAMPIN

J Toibaro, L Lourtau, A Duran, C Gonzalez, C Saenz and M Losso

Hospital de Agudos J.M. Ramos Mejía, Buenos Aires, Argentina

Objective: To evaluate efficacy and safety of regimens with three NRTIs vs two NRTIs plus saquinavir/ritonavir-boosted regimen (1000/100 mg bid) in patients who received anti-TB therapy including rifampin.

Design: Retrospective, cohort study.

Methods: we reviewed the charts of patients followed in the ambulatory HIV clinic, searching data about concomitant treatment for TB and HAART. Data from patients treated with three NRTIs (group 1) and saquinavir-boosted regimens plus two NRTIs (group 2) were collected. Demographics, clinical status, HCV or HBV co-infection, TB localization and treatment for TB were evaluated. Virological and immunological data and the incidence of adverse events were analysed. Data were analysed with unpaired t-tests.

Results: Seventeen patients in group 1 and 14 patients in group 2 were reviewed. Baseline characteristics: median age 37.4, gender: two patients were female and 28 male, prevalence of HBsAg carrier was 10% and hepatitis C seropositivity was 32%. Median time of previous TB treatment at ARV start was 11 weeks. Median baseline viral load and CD4 T cells count were similar between the two groups (93 and 100 cells/μl, 5.3 and 5.1 log/ml in group 1 and 2 respectively). At 36 weeks, there were no differences between groups in CD4 T cell count (190 cells/μl in group 1 and 166 cells/μl in group 2, *P*: 0.62), mortality (1 dead in group 1 and 2 in group 2; *P*: 0.44), incidence of new AIDS defining events (one in each group), grade III/IV adverse events and need for treatment discontinuation. Median viral load at 36 weeks was statistically different between groups, 3.38 log in group 1 and 1.7 log in group 2 (*P*: 0.0022).

Conclusions: These data suggest that concomitant antiretroviral therapy in patients with anti-TB treatment with rifampin is safe. The virological outcome of saquinavir/ritonavir based regimen was superior at the end of anti-TB treatment (36 weeks). Long term follow-up is needed to define differences in clinical outcome.

905. MORTALITY PREDICTORS IN MODERATE TO SEVERE PNEUMOCYSTIS CARINII PNEUMONIA

L de Vedia, S Rosenthal, R Prieto, JC Cisneros and JJ Ghanem

Hospital Francisco J Muñiz, Buenos Aires, Argentina

Purpose: To develop a descriptive study on moderate to severe AIDSrelated *Pneumocystis carinii* pneumonia (PCP) in patients admitted in an intensive care unit and to identifiy mortality prediction factors.

Materials and methods: We performed a retrospective review of the medical charts corresponding to 51 patients with confirmed PCP, admitted in an intensive care unit between April 2000 to March 2002. Patients with moderate to severe PCP were considered. We recorded demographic (sex, age), clinical (days before admission, previous diagnosis of HIV infection, previous PCP prophylaxis, mechanical ventila-

tion requirement, prophylactic use of leucovorine, co-infection with CMV and pneumothorax) and laboratory data (basal PaO2, LDH, CD4), and evaluated their impact on mortality or survival.

Results: Fifty-one patients were included (30 males, 21 females), age median was 35.1 years. Twenty-seven patients (52.9%) had previous diagnosis of HIV infection. Global mortality rate was 47%. Twentyone patients (41.1%) required mechanical ventilation, but 17 died (80.9%). Severe hypoxaemia more than 21 days of symptoms prior to admission, LDH increase, occurence of pneumothorax and requirement of mechanical ventilation were identified as predictors of mortality.

Conclusions: Predictive factors of mortality were found to be the following: hypoxaemia (PaO2<50 mm Hg), presence of symptoms exceeding 21 days prior to admission, increased LDH, occurence of pneumothorax and requirement of mechanical ventilation.

906. PROGRESSIVE DISSEMINATED HISTOPLASMOSIS AND HIV: OUR EXPERIENCE IN ROSARIO, ARGENTINA

D Pietrobon, L Negro Marquínez, J Kilstein, J Galíndez, A Greca and C Battagliotti

Hospital Escuela Eva Perón, Gro Baigorria, Rosario, Argentina

Background: Histoplasmosis is the most prevalent endemic mycosis in patients with acquired immunodeficiency syndrome Most of our country is endemic for the disease. With this data we want to describe our patients with AIDS and disseminated histoplasmosis (DH) in our Hospital and compare them with other reports. **Methods:** descriptive and retrospective analysis of 16 patients with AIDS and DH, diagnosed in our University Hospital Eva Perón at the National University of Rosario, Argentina, from October 1993 until July 2001.

Results: 16 patients with HIV infection and disseminated histoplasmosis diagnosed at Hospital Eva Perón, Argentina, from October 1993 to July 2000, are described. **Sex and age**: 14 male, 28 ±7.84 years; 93.3% presented with fever, weight loss and hepatosplenomegaly. Other relevant findings were: respiratory symptoms (56.3%), digestive symptoms (43.8%), mucocutaneous lesions (75%), lymphadenopathy (69%). **Treatment**: anfotericin B 1 mg/kg/d up to total dose of 1 g followed by itraconazol 400 mg/d per os. Total mortality was 18.75% and 37.5% of patients relapsed.

Conclusions: In our region, disseminated histoplasmosis is an opportunistic infection that is important in the differential diagnosis in patients with AIDS with a low CD4+ lymphocyte count. The presence of an interstitial pattern in the chest Rx and hepatosplenornegaly are very important references for suspicion. Skin biopsy, followed by lymphnodes and bone narrow cultures biopsies, were the most important studies for certain diagnosis.

940. UTILITY OF STEREOTACTIC BRAIN BIOPSY IN CNS LESIONS ASSOCIATED WITH AIDS

ME Corti, C Yampolsky, N Trione, M F Villafañe, H Metta, G Sevlever and R Schtirbu

Infectious Diseases F.J. Muñiz Hospital, Buenos Aires, Argentina

Background: Opportunistic infections and neoplasms generally occur in patients with advanced HIV/AIDS disease. If early diagnosis is made, effective treatment can be initiated and improve the prognosis of this patients.

Methods: We performed 34 stereotactic brain biopsies to establish the safety, diagnostic yield and utility in the clinical management of patients with AIDS. We included patients presenting with cerebral lesions that enhanced on the CT scan and wich have failed to improve after at least 2 weeks of empiric treatment for toxoplasmosis, or the characteristics of the CT and/or MRI have been atypical for toxoplasmosis.

Results: Pathological abnormal tissue was obtained in 100% of procedures. Definitive histopathologic diagnosis were established in 31 cases (91.1%). The most frequently diagnoses were progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) in 11 patients (32.3%); primary central nervous system lymphoma (PCNSL) in 8 (23.5%) and toxoplasmosis in 5 (14.7%). Other specific diagnosis were tuberculosis 2 (5.8%), histoplasmosis 1 (2.9%), Hodgkin's lymphoma 1 (2.9%), HZV plus VJC leukoencephalopathy 1 (2.9%) and HZV plus HSV encephalitis 1 (2.9%). Also, we diagnosis 1 oligodendroglioma, a tumour not associated with AIDS, and in 3 patients (8.8%) we obtained uncharacteristic findings. The mortality rate was 3.03% (one patient developed intracranial bleeding hours after surgery) and the morbility rate was 3.03% (another patient developed a non-fatal bleeding post-biopsy).

Conclusion: Stereotactic brain biopsy had a high diagnostic yield for HIV-associated focal brain lesions. PML and PCNSL were the most frequent diagnosis in patients failing anti-toxoplasma therapy.

947. HIGH RATE OF FIRST HAART FAILURE WHEN STARTED IN PARALLEL WITH 4-DRUG TB TREATMENT

H Pérez, G Ben, R Quercia, C Zala and P Cahn

Hospital Fernández, Buenos Aires, Argentina

Drug-drug interaction potentially limits efficacy of therapy in HIV TB co-infected patients (pts). Optimal therapeutic approach to HIV-TB co-infected patients remains under evaluation. We report clinical, virological and immunological outcome of patients who received simultaneous therapy for HIV and TB.

Design and methods: Chart review of HIV-1 infected patients with culture-proven, TB at a single reference treatment centre in the city of Buenos Aires. Pts were included if they initiated HAART within 8 weeks of starting TB therapy and completed 96 weeks of follow up.

Results: Between 01/98 to 12/01, 52 pts. initiated TB therapy with standard four-drug regimen. HAART included 2NRTI plus ABC (36.5%), NVP (27%), EFV (7.7%), PI (21%). Median plasma VL and CD4 count at baseline was 205673 copies/ml and 114.5 cells/mm3 respectively. Median follow-up: 135 wks. (48–277). As of Mar/03, two patients died; 7 pts were lost to follow-up, and 37 pts completed 96 weeks; all successfully completed TB treatment with no relapse. Twenty-five out of 43 patients (58.1%), failed to achieve or sustain virological response to a first HAART regimen, 68% because of poor adherence. 77.2% achieved virological response to a second ART regimen. At 96 wks 60% had plasma HIV RNA <50 copies/mL and gained 126 cells from baseline.

Comments: In our cohort, most of HIV TB co-infected patients failed their first HAART when started during the initial 8 weeks of 4-drug TB treatment. So far, a second HAART regimen achieved expected levels of efficacy. Whether it is caused by adherence related to high pill-burden or limitations for drug selection due to interaction with rifampin remains to be determined in future studies.

1016. RAPID HIV TESTING AS TOOL TO PREVENT MOTHER-TO-CHILD TRANSMISSION (MTCT) IN A HIGH-RISK AREA, BUENOS AIRES, ARGENTINA

M Ceriotto1, S Mattoni1, S Luciano1, G Maligne2, N Schvachsa2, M Gómez Carrillo2 and M Avila2

1 Hospital 'Cecilia Grierson' Guernica Bs As; and 2 CNRS, University of Buenos Aires, Argentina

Introduction: MTCT remains a public health problem in Argentina, despite the availability of free of charge testing and ARV therapy. A major obstacle is the inadequate prenatal care (IPC), which reaches 30% of pregnant women in some sites.

Objectives: To reduce mothertochild HIV transmission through the use of rapid HIV test in women with inadequate prenatal care.

Methodology: Between January and December 2001, rapid HIV test (RT) (Determine R, Abbott) was offered to all women admitted to the hospital with >34 weeks pregnant and not documented HIV results available. Double-blind confirmation by ELISA (and WB when necessary) was carried out in the laboratory of the CNRS and local Lab.

Results: 559 out of 1796 pregnant women (31%) were detected with IPC. In this group 16 women were detected HIV positive, 11 of whom by RT. All samples had 100% correlation when analysed in the CNRS and local laboratory. It was possible to initiate ARV in the 11 HIV-1 positive women and their newborns detected by RT. In pregnant women, HIV prevalence during this period was 1.5% (28/1796). Prevalence of infection among women with adequate prenatal care was 0.9% (12/1237) while among those with IPC care was 2.8% (16/559) (OR=3.01, 95% CI 1.34–6.81 *P*<0.002). After one year of follow up, no children exposed to HIV became infected.

Conclusions: Prevalence of HIV infection was significantly higher among women with IPC. The use of RT allowed the diagnosis of 39% of total HIV pregnant women assisted in this period and it was a useful tool to prevent MTCT.

1021. PROSPECTIVE EVALUATION OF THE NUCLISENS HIV RNA (QL) ASSAY FOR THE EARLY DIAGNOSIS OF PAEDIATRIC INFECTION IN ARGENTINA

AM Cañizal, S Fernández Giuliano, I Zapiola and MB Bouzas

Unidad Virología, Hospital FJ Muñiz, GCBA Buenos Aires, Argentina

Introduction: Qualitative virology assays are useful in cases of acute HIV infection in adults and neonatal exposure. High HIV RNA viral loads are found in perinatally infected infants and tends to persist in untreated infants during the first 2 years of life. It has been reported that early diagnosis is not affected by ZDV prophylaxis.

Objective: To evaluate the performance of the HIV RNA (QL) assay included in our diagnostic algorithm during a 2-year prospective study.

Materials and methods: 385 samples corresponding to 183 infants born to HIVseropositive mothers were included in the present analysis. Samples were tested for the presence of viral RNA in plasma (Nuclisens HIV-1 QL, Organon,), proviral DNA (Amplicor HIV-1, Roche), and p24Ag (Coulter) previous immunocomplex dissociation. All assays were performed following the manufacture instructions. Repeated reactive results in two out of the three different assays in at least two consecutive samples were considered as a final diagnosis. Sensitivity and specificity were estimated for the HIV RNA (QL) and for the HIV DNA assay.

Results: 28 (61 samples)/183 infants were infected and 155 infants (324 samples) were found negative. Specificity for the assays was found to be 100% for HIV RNA (QL) and 98.7% for the proviral DNA assay. The sensitivity for the HIV DNA assay was 33.3% at <15 days of life, 75% between 15–45 days and 78.5% at >45 days of life. The sensitivity for HIV RNA (QL) was 100% along the same group of age. Information regarding treatment among the infants that were found infected was available in 26 of them and in 22 of their mothers. 61.5% of the infants received chemoprophylaxis, 27.3% of the mothers were under antiretroviral treatment during pregnancy and delivery and 9.09% of them received treatment only at delivery.

Conclusions: Our results supports the inclusion of HIV RNA (QL) in the diagnostic algorithm, allowing an early diagnosis of HIV infection specially in samples collected at birth and during the first two weeks of life. In contrast this can not be achieved with the proviral DNA assay. This lack of sensitivity among infants older than two months is probably due to non-B subtype infection among our population previously described.

1035. PERINATAL HIV INFECTION: RESULTS OF A VERTICAL TRANSMISSION PREVENTION PROGRAM (AMAPES)

M Sarubbi, L Vázquez, M Ortiz de Zárate, C Rodríguez, G Cañete, V Luppino, C Carranza, D Galimberti, F Garcia, E Sturba, G Lopardo and D Stamboulian

Multicentric Perinatal Infectious Diseases Group, FUNCEI, Buenos Aires, Argentina

In Argentina vertical transmission (VT) accounts for 6.7% of total AIDS cases and 98% of paediatric cases. The state provides diagnostic tests, antiretroviral drugs and formula for VT prevention (VTP). Discontinuous provision of supplies, delayed tests results and poor education of health care providers conspire against the efficacy of this program. A multicentric group of public hospitals designed a programme to optimize VTP.

Methods: Specific needs were evaluated at each hospital before inclusion. The main problems found were insufficient laboratory determinations, inadequate counseling and identification of HIV+PW and lack of updated guidelines. HIV seroprevalence was 1%. AMAPES provided human and material resources, professional counseling and supervision. PW were managed according to the 2001 CDC Guidelines.

Results: From Aug 01 up to Jan 03, 245 HIV+PW were detected (1.23% seroprevalence): 51% were diagnosed during actual pregnancy; 83% were evaluated with viral load (VL) and CD4 count; ZDV was indicated to 37% PW according to PACTG 076; HAART to 47.5% and ZDV+3TC or NVP to 9.5% with late prenatal control. 200 PW gave birth to 201newborns (NB): 34% had vaginal delivery (VD) and 66% had Caesarean sections (CS). In 56% VL was repeated at term to decide the mode of delivery; 58% had VL <1000 copies/ml. VL at term lowered 20% the number of CS. Of 198 available NB, 110 were evaluated with 2 PCR determinations. No VT was documented in adequately treated mother infant pairs. 8 (7.2%) NB were infected: 2 not treated, 2 treated during and post partum (PP) and 4 only PP.

Comments: AMAPES improved identification of HIV+PW, extended laboratory evaluation and lowered the number of CS in adequately evaluated PW.

1046. KNOWLEDGE AND ATTITUDES ABOUT MTCT PREVENTION IN ARGENTINA

M Bianco and L Pagani

Foundation on Studies and Research on Women, Buenos Aires, Argentina

Purpose: Argentina has a high and growing incidence of MTCT, the highest in Latin America (6.7%). In 1997 a prevention MTCT norm was adopted, in 2000 still the percentage of pregnant women tested was low.

Methodology: In 2001 a mass media campaign was organized by the National Ministry of Health, one of the campaign's three stages was to prevent MTCT. Precampaign knowledge, attitudes and behavioral study was done to a population random sample. A postcampaign evaluation was done after the campaign. TV and Radio messages and street publicity were prepared about MTCT prevention and that testing and treatment of pregnant women is free in public hospitals. Messages were disseminated widely (one month), reinforced with activities on Mother's Day. The language and images were clear and concise. Messages were highly remembered after the campaign' end.

Results/conclusions: Knowledge about 'Can a child born from an HIV+ woman be healthy?' increased from 0% precampaign to 81% after. An increase in HIV testing and prevention treatment was registered through sentry sites. A follow-up of treated HIV+ pregnant women showed statistical significant decreased of HIV incidence. MTCT prevention mass media campaigns are highly cost beneficial when short and clear messages are used and repeated frequently associated to information through a free hotline. Lessons learned from Argentina could be used in other developing countries.

1089. EFFECT OF CHEMOKINE RECEPTOR GENE POLYMORPHISMS ON THE RESPONSE TO HAART IN HIV-1-INFECTED CHILDREN

R Bologna, D Mecikovsky, A Mangano and L Sen

Hospital de Pediatría Dr J.P. Garrahan, Buenos Aires, Argentina

Background: Host genetic factors may modify the clinical outcome to AIDS. In a previous study we observed a delay to AIDS progression and a better response to HAART among children carrying the CCR2- 64I allele.

Objective: To examine the effect of host genetic polymophisms of CCR2 and CCR5 on the response to HAART.

Methods: HIV-1-infected children treated for at least 36 months with an open-label treatment that included a protease inhibitor were analysed. pVL and CD4+ cells were measured at 12 weeks interval. Genotyping for chemokine receptors polymorphisms (CCR5-D32 and CCR2-64I) was performed. We compared the frequency of response to HAART according to the host genotype at 12, 24 and 36 months of therapy. Response was defined as pVL below LOQ or >1 log reduction from baseline or improvement in CD4+ percentage.

Results: Among 239 HIV-1-infected children the pVL dropped from (x ±SE) 4.7 ±1.2 log to 3.6 ±1.1 (P<0.0001). The baseline pVL differed significantly in those patients with response vs non-responders (4.2 ±1.5 vs 4.9 ±0.9 log, respectively, P<0.00004). At 12 months of therapy, 83% of the children bearing the CCR2-64I allele were good responders compared to 65% of the children carrying the CCR2 wild-type genotype (P<0.024). At 24 and 36 months of therapy no different response was observed in children carrying CCR2 mutation. No different response was observed in children carrying the CCR5-D32 mutation.

Conclusions: These results suggest a 'beneficial' effect of CCR2-64I in the 'early' response to HAART in HIV-1-infected children but this effect was not observed in subsequent years.

1182. INTRAVENOUS DRUG USE AND RELATED RISKS IN GREAT ROSARIO, ARGENTINA – WHO MULTICENTRE STUDY PHASE II

S Inchaurraga, A Celentano, M Mele, N Trincheri and M Escudero

Drug Abuse and AIDS Study Center, National University of Rosario, Argentina

Objectives: The World Health Organization Multicenter Study on Intravenous Drug Use Phase II is developed by WHO Substance Abuse Department involving Great Rosario in Argentina. University of Rosario is the implementing agency. The objective is to assess risk behaviours associated with injection drug use, monitoring the responses.

Methods: WHO Study involves Rapid Assessment and Response Study, Survey and HIV, HCV, HBC serotesting (*n*=650 current, former and never injectors). Data to be presented will involved 105 interviews and 100 questionnaires to current/former injectors, 68% male and 32% female, 24% recruited in treatment facilities and 76% in community settings.

Results: 56% of former/current IDU have shared injection equipment showing the majority lack of knowledge about adequated cleaning; cleaning with water (58%). Sharing is shown between 1 and 20 persons. RAR data shows that regarding injection equipment access, there is a social perception that accessibility means an encouragement of use. 44% HIV+ and 47% HCV+, being this proportion higher in current (49% HIV+ and 56% HCV) that in former. Regarding HIV, 58% did not think that injection could mean a risk. 50% began injecting before 18 years (ages 11–35). 85% began injecting with cocaine that is used before by aspiration by 88%. Regarding reasons for injecting 53% report searching of rapid/strong effects. 41% inject more than twice a week, with long injecting sessions reported in RAR (average 12 daily). 77% of reported overdoses are related to cocaine and alcohol, only 8% to opiates. Regarding other risk behaviours, only 16% always use condoms. 59% have been at least once in jail, where 40% injected drugs, sharing needles 72%. Risky injection places and obstacles regarding equipment access reported.

Conclusion: Recommendations for regional action plan involves the training of health care providers and pharmacists to facilitate acess to sterile equipment, improving of outreach work with education about disinfecting techniques and the extension of Rosario Harm Reduction Programme – with syringes programme - developed by University of Rosario to all Great Rosario. Even there is a significant effort and new process involving harm reduction, risk behaviours on cocaine injectors indicate that they must be encouraged according to the problem.