
XV International AIDS Conference 2004.

Novedades en Transmisión Perinatal: más preguntas que respuestas

Mariana Ceriotto*

Introducción

En la actualidad existen diferentes escenarios en los cuales discutir los temas vinculados a la transmisión perinatal del virus HIV. Uno de ellos lo conforman aquellos países donde las mujeres acceden mayoritariamente a un adecuado control prenatal, que incluye una amplia disponibilidad de drogas antirretrovirales (ARV) y la sustitución de la lactancia por leche modificada. En ese contexto y probada la efectividad de las terapias de alta eficacia en prevenir la transmisión vertical del virus, las presentaciones realizadas durante la XV Conferencia se centraron en temas concernientes a la toxicidad materna-fetal de los diferentes tratamientos, la farmacocinética de las drogas utilizadas y al eventual rol de las co-infecciones.

Otro escenario posible es aquel donde el problema de la transmisión perinatal debe ser abordado en el contexto de un limitado acceso a drogas ARV e imposibilidad de sustitución de la lactancia. En los últimos años la eficacia de diversos regímenes abreviados de ARV ha demostrado que, aún en éstos escenarios clínicos y epidemiológicos más desfavorables, es posible prevenir en un alto porcentaje la transmisión perinatal del HIV (1). La amplia utilización de nevirapina (NVP) como monoterapia para la

prevención de la transmisión perinatal y sus consecuencias sobre la salud materna, fue el eje de las presentaciones realizadas por investigadores provenientes de esos países.

Monoterapia con nevirapina: eficacia vs. resistencia

Morris y colaboradores (2) presentaron nueva evidencia sobre la persistencia de resistencia a NVP en mujeres expuestas a monodosis durante el trabajo de parto. El análisis de muestras tomadas 7 semanas post parto, había demostrado la presencia de mutaciones que conferían resistencia a NVP en el 55% ellas. La misma cohorte fue analizada seis meses post parto: 55/155 (35%) de las mujeres y 13/20 (65%) de los niños que habían resultado infectados tenían mutantes resistentes. Tanto la carga viral como el recuento de CD4 mostraron diferencias significativas en favor del grupo de pacientes que no tenían resistencia. En la misma línea, durante el transcurso de la Conferencia, Jourdain y colaboradores (3) mostraron los resultados del seguimiento de 209 mujeres tratadas con NVP/lamivudina/stavudina que habían recibido zidovudina durante el tercer trimestre del embarazo y monodosis de nevi-

*Médica Infectóloga-Hospital Zonal de Agudos "Dra. Cecilia Grierson". Guernica. Pcia. Buenos Aires. E-mail: mceriotto@intramed.net

XV International AIDS Conference 2004. Novedades en Transmisión Perinatal: más preguntas que respuestas

rapina durante el parto. Luego de seis meses de tratamiento, se encontraban con <50cp/ml de HIV-ARN el 49% de las mujeres expuestas a NVP intra parto y el 68% de las mujeres que no habían recibido NVP intra parto. En un análisis multivariado, una elevada CV al inicio del tratamiento y exposición a NVP intra parto fueron independientemente asociados a fallo virológico a seis meses.

La preocupación por la emergencia de resistencia a NVP llevó a la realización de un estudio que está evaluando en Sudáfrica la utilización de ZDV/LMV (Combivir) en el período periparto con el fin de evitar la exposición a NVP como monodroga. Los resultados preliminares fueron presentados (4) Con diseño prospectivo, randomizado, fueron comparadas tres estrategias de tratamiento: monodosis de NVP durante el trabajo de parto (Grupo1) o suplementación de ZDV/LMV por 4 días (Grupo2) ó 7 días (Grupo3). Tests de resistencia genotípica fueron realizados a las 2 y 6 semanas post parto. Al momento de la presentación, 61 mujeres habían sido evaluadas. Los resultados se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Frecuencia de resistencia a ARV según estrategia de profilaxis recibida

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Resistencia a INNTR	50% (9/18)	5% (1/20)	13% (3/23)
Resistencia a INTR	0	0	0

INNTR: Inhibidores No Nucleótidos de Transcriptasa Reversa
INTR: Inhibidores Nucleótidos de Transcriptasa Reversa

Los autores concluyen que la utilización simultánea de ZDV/LMV junto a monodosis de NVP podría disminuir el riesgo de resistencia a INNTR, favoreciendo de esa forma las posibilidades terapéuticas de la madre en el futuro. La duración óptima del tratamiento aún necesita ser establecida, ya que fue presentada evidencia de la persistencia de niveles detectables de nevirapina hasta 21 días luego de su administración, en muestras de plasma de mujeres que habían recibido monodosis durante el parto.

Terapia ARV combinada en mujeres embarazadas

Nueva evidencia fue presentada acerca de la eficacia de la utilización de terapias combinadas (con

y sin IP) para la prevención de la transmisión perinatal, en trabajos que reportaron tasas de transmisión <2% (6-7-8).

Con relación a la seguridad de la utilización de terapias combinadas durante el embarazo, incluyendo la utilización de drogas genéricas (9-8), se reportaron frecuencias de eventos adversos (serios y no serios) similares a los descritos habitualmente en poblaciones de adultos. González Tomé y colaboradores (7) analizaron una cohorte de 675 mujeres embarazadas tratadas con terapia triple y encontraron una significativa diferencia en la ocurrencia de diabetes gestacional en aquellas mujeres que recibían IP.

Una particular atención llevaron los resultados presentados por Suy y colaboradores (6) de un análisis retrospectivo sobre 8295 mujeres embarazadas. La prevalencia de HIV fue de 0.9% y se observó una ocurrencia significativamente mayor de preeclampsia (PE) y muerte fetal (MF) en las mujeres infectadas con HIV. Los resultados se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de preeclampsia y muerte fetal en mujeres infectadas y No infectadas con HIV

	Mujeres HIV Neg	Mujeres HIV Pos	p=
Mujeres con PE	242 (2,8%)	9 (11%)	<0.01
MF	41 (0,5%)	6 (6,1%)	<0.01

Gestación múltiple, uso de tabaco, multiparidad e infección por HIV fueron variables independientemente asociadas a resultado obstétrico adverso para el total de las mujeres.

Cuando se analizó el grupo de las mujeres infectadas con HIV, las variables que se asociaron en forma independiente a la ocurrencia de preeclampsia y muerte fetal fueron el uso de tabaco y exposición a terapia ARV de alta eficacia previa al embarazo.

Toxicidad fetal

Pocas fueron las presentaciones que abordaron este tema. Entre ellas, Mofenson y colaboradores (10) mostraron los resultados obtenidos del estudio de 1953 niños hijos de mujeres infectadas con HIV

y NO infectados. El grupo incluía niños NO expuestos a ARV (405), niños expuestos sólo a AZT (791) y niños expuestos a terapias combinadas (757). La evaluación de diferentes variables hematológicas (hemoglobina, recuento de leucocitos, neutrófilos y plaquetas,) evidenciaron alteraciones persistentes, aunque sin trascendencia clínica, a la edad de 24 meses en los niños expuestos a drogas ARV. Los datos sugieren un posible efecto persistente de los ARV (¿AZT?) sobre la hematopoyesis.

Farmacocinética y Embarazo

Los cambios fisiológicos producidos durante el embarazo pueden alterar la farmacocinética de las drogas. A partir de ese concepto, Stek y colaboradores (11) presentaron los resultados del estudio de 12 mujeres embarazadas que recibieron lopinavir/ritonavir 400/100mg dos veces al día. El estudio farmacocinético fue realizado en 30-36 semanas de gestación. Cuatro mujeres completaron evaluaciones durante el parto (sangre materna y de cordón) y a las 6-12 semanas post parto.

Comparado con controles históricos y con las muestras de post parto, 10 de las 12 muestras obtenidas durante el embarazo mostraron una inadecuada concentración de LPV/r. El estudio de las muestras de sangre de cordón mostró un muy bajo pasaje transplacentario.

Gingelmaier y colaboradores (12) estudiaron 25 mujeres embarazadas, obteniendo muestras maternas el día de la cesárea programada y muestras de cordón y líquido amniótico durante el parto. Los niveles plasmáticos de NVP (n=21) estuvieron en todos los casos por debajo de los recomendados, mientras que los de IP (n=16) fueron muy variables. El pasaje transplacentario de NVP fue casi completo, mientras que el de las drogas IP se encontró significativamente disminuido.

Las eventuales consecuencias de una inadecuada exposición materna y fetal a drogas ARV durante el embarazo ameritan de futuras investigaciones que permitan determinar la necesidad o no de utilizar ajustes de dosis en las mujeres embarazadas.

Conclusión

Los estudios de toxicidad, resistencia y farmacocinética continúan aportando elementos de mucho

valor para alcanzar un más óptimo tratamiento de la mujer embarazada infectada con HIV. De todas formas, durante la presente Conferencia fueron más los interrogantes que quedaron planteados por las presentaciones, que el número de respuestas obtenidas a problemas conocidos.

Hubo un mayoritario número de presentaciones vinculadas a dificultades en el acceso al diagnóstico y tratamiento de madres y neonatos. Esto pone de manifiesto que, el desafío mayor continúa siendo extender las estrategias de máxima eficacia y mínimo impacto sobre la salud materna y fetal, a un número mayor de mujeres embarazadas infectadas con el virus HIV.

Referencias

1. Guay L, Musoke P, Fleming T et al. Intrapartum and neonatal single-dose nevirapine compared with zidovudine for prevention of mother to child transmission of HIV-1 in Kampala, Uganda: HIVNET 012 randomised trial. *The Lancet* 1999; 354 (9181): 795.
2. Morris L, Martinson N, Pillay C et al. Persistence of nevirapine resistance mutations 6 months following single dose nevirapine. *South Africa. Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThOrB1353.*
3. Jourdain G, Ngo-Giang N, Le Coeur S et al. Intrapartum Exposure to nevirapine and subsequent Maternal response to Nevirapine-based Antiretroviral Therapy. *N Eng J Med* 2004; 351: 229-240.
4. McIntyre J, Martinson N. Investigators for the Trial 1413 et al. Addition of short course of combivir (CBV) to single dose virmune (sdNVP) for prevention of mother to child transmission (MTCT) of HIV-1 can significantly decrease the subsequent development of maternal ntr-resistant virus. *Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract LbOrB09.*
5. Cressey T, Kunkeaw S, Ruttana-Aroongorn P et al. Duration of Nevirapine (NVP) postpartum exposure in women who received single dose NVP during labor in addition to standard Zidovudine (ZDV) to prevention of mother to child transmission of HIV in Thailand. *Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThOrB1352.*
6. Suy A, Coll O, Martinez E et al. Increased risk of pre-eclampsia and fetal death in HIV-infected pregnant women receiving highly active antiretroviral therapy. *Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThOrB1359.*
7. González Tomé M, Guillen S, Ramos J et al. Safety of antiretroviral Therapy (ART) during pregnancy. *Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThPeB7114.*
8. Ceriotto M, Rolón M, Warley E et al. Exposure to HAART in HIV pregnant women in Argentina: preliminary data on safety and efficacy within a population based study. *Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThPeB7107.*

XV International AIDS Conference 2004. Novedades en Transmisión Perinatal: más preguntas que respuestas

9. Joao E, Calvet G, Menezes J et al. Evaluation of nevirapine toxicity in a cohort of HIV- infected pregnant women. Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThOrB1354.
10. Mofenson L, Lu M, Pacheco S et al. Perinatal antiretroviral exposure and effect on hematopoiesis in HIV-exposed, uninfected children: the women and infants transmission study (WITS). Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThPeB7024.
11. Stek A, Mirochnick M, Capparelli E et al. Reduce Lopinavir exposure during pregnancy: preliminary pharmacokinetic results from PACTG 1026. Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract LbOrB08.
12. Gingermaier A, Grubert T, Kurowski M. Nevirapine and different proteasa inhibitors-pharmacokinetics and placental transfer at the delivery of HIV-positive women. Program and Abstracts XV International AIDS Conference; July 11-16, 2004, Bangkok, Thailand Abstract ThPeB7100.

Linfomas asociados al sida tratados con dosis ajustadas de EPOCH: efectos de la suspensión del tratamiento antirretroviral y biología del tumor

Daniel S. Lewi*

Resumen

La evolución de los linfomas asociados al sida ha mejorado desde la introducción de la terapia de alta efectividad antirretroviral, pero la sobrevida media sigue siendo baja. La toxicidad secundaria a los regímenes estándar ha llevado a emplear tratamientos menos agresivos para reducir las complicaciones. Por el contrario, el esquema con dosis ajustada EPOCH (etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina; DA-EPOCH) mediante infusión, permitió la administración completa de las drogas. Este esquema con la suspensión del tratamiento antirretroviral produjo una toxicidad clínica e inmunológicas mínimas. El empleo de rituximab, un anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20, limita su beneficio a las células linfomatosas que expresan bcl-2, con poca utilidad en la mayoría de los pacientes HIV positivos.

Palabras clave: linfomas asociados al sida – EPOCH con dosis ajustadas (DA-EPOCH)

Los pacientes con linfomas asociados al sida tienen una sobrevida cerca de tres veces más prolongada a partir de la introducción de la terapia antirretroviral de alta eficiencia (en inglés, HAART) pero siguen teniendo peor pronóstico que los linfomas en pacientes HIV negativos (1-3). La menor sobrevida global de los pacientes con sida combinada con la toxicidad de los regímenes estándar, llevó a emplear tratamientos de menor agresividad, con el objetivo de reducir las compli-

caciones (2,4,5). Así, se han desarrollado esquemas terapéuticos que intentan mejorar el tratamiento del linfoma y en los pacientes con sida. Una estrategia es la utilización del esquema EPOCH con dosis ajustadas (DA-EPOCH, etopósido, prednisona, vincristina, ciclofosfamida y doxorubicina) (Tabla 1). Este esquema se desarrolló a partir de estudios in vitro que demostraron que las células tumorales son relativamente menos resistentes a la exposición prolongada a bajas concen-

Linfomas asociados al sida tratados con dosis ajustadas de EPOCH: efectos de la suspensión del tratamiento antirretroviral y biología del tumor

Tabla 1. EPOCH con dosis ajustadas

Druga	Dosis	Vía	Días de administración
Por infusión*			
Etopósido	50 mg/m ² /día	CIV	1,2,3,4 (96 h)
Doxorrubicina	10 mg/m ² /día	CIV	1,2,3,4 (96 h)
Vincristina	0,4 mg/m ² /día	CIV	1,2,3,4 (96 h)
En bñlo			
Ciclofosfamida (ciclo 1)			
Células CD4 ⁺ ≥100/mm ³	375 mg/m ² /día	IV	5
Células CD4 ⁺ < 100/mm ³	187 mg/m ² /día	IV	5
Ciclofosfamida ajuste de dosis (después de ciclo 1)†			
neutrófilos > 500/μL	↑187 mg sobre el ciclo previo		
neutrófilos < 500/μL o plaquetas < 25000/μL	↓187 mg del ciclo previo		
Prednisona	60 mg/m ² /día	PO	1,2,3,4,5
Figrastim	5 μg/kg/día	SC	6→PMN > 5000/μL día 21
Ciclo siguiente‡			

Los datos son para el ciclo 1, excepto donde figura "ciclofosfamida ajuste de dosis".

*Etopósido, doxorrubicina y vincristina pueden mezclarse en la misma solución. Etopósido, doxorrubicina y vincristina no se ajustan por toxicidad hematológica.

†Dosis basada en el nadir del recuento absoluto de neutrófilos del ciclo previo; dosis máxima de ciclofosfamida de 750 mg/m².

‡Comenzar el día 21 si el recuento de neutrófilos es ≥ 1000/μL y plaquetas ≥ 50000/μL.

traciones de vincristina, doxorrubicina y etopósido, comparado con la exposición de las células a dosis más altas durante períodos más cortos (6,7). En estudios clínicos, se observó que el esquema DA-EPOCH puede superar la resistencia a la combinación estándar CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona). La estrategia de ajuste de la dosis se propone reducir la toxicidad hematológica al adecuar la dosis de las drogas al recuento absoluto de neutrófilos mientras se mantiene la máxima intensidad de dosis (8). En los pacientes que reciben terapia antirretroviral, la decisión de mantener o suspender el HAART, debe considerar el beneficio de preservar la función inmune mientras se administra la quimioterapia versus el perjuicio producido por los efectos adversos de la interacción de las drogas. En un trabajo publicado por Little y col. (9) los autores comunicaron los resultados de un ensayo clínico diseñado para evaluar los efectos de la suspensión del tratamiento antirretroviral y la biología tumoral, en la evolución de los linfomas asociados al SIDA tratados con DA-EPOCH y para investigar los efectos clínicos e inmunológicos de la IL-12 en un subgrupo de pacientes que lograron una remisión completa.

En otros estudios (1,13) que evaluaron el tratamiento con el esquema estándar CHOP concomitante con la terapia HAART en pacientes con linfomas asociados al sida, mostraron una supervida global de 40% a los 2

años y de 23% a los 3 años. En el estudio de Little, los resultados mostraron una probabilidad de supervida libre de enfermedad de 60% a los 53 meses y una probabilidad de remisión durable de 92% en el mismo período, sin beneficio adicional para los pacientes que recibieron IL-12. Entre los pacientes con compromiso del SNC, que constituye un santuario para el tratamiento, hubo una incidencia baja de fracaso del tratamiento sistémico con 79% de los pacientes vivos a los 53 meses y 70% de supervida actuarial en el mismo período.

El ajuste de las dosis con suspensión del tratamiento antirretroviral, facilitó la administración completa de las drogas, reduciendo al mínimo la toxicidad clínica y hematológica. Si bien la suspensión del tratamiento antirretroviral resulta en un aumento de la carga viral, se observó una estabilización de la misma después del 4º ciclo de quimioterapia. El incremento medio de la carga viral fue inferior a un logaritmo y la misma descendió por debajo de la línea de base al reiniciar el tratamiento antirretroviral, después de terminar el esquema DA-EPOCH. El estudio de la dinámica de recuperación de las células CD4+ permitió observar que era similar a la descrita en pacientes HIV negativos. Estos resultados sugieren que sería posible suspender el tratamiento antirretroviral sin una significativa progresión al SIDA y evitando los efectos adversos potenciales sobre el tratamiento del linfoma.

La biología de los linfomas asociados al sida puede justificar los resultados obtenidos con el esquema DA-EPOCH debido a que la mayoría de estos tumores tienen una alta tasa de proliferación. Además, un estudio reciente (14) encontró que el 66% de estos linfomas no tratados tenía resistencia a multidrogas 1 (MDR-1), lo que se correlacionó con una mala evolución clínica. Los regímenes por infusión pueden superar la MDR-1 *in vitro*, sugiriendo que el esquema DA-EPOCH y otras combinaciones por infusión como CDE (ciclofosfamida, doxorrubicina y etopósido) pueden ser especialmente útiles en los linfomas asociados al sida (10).

En la serie de pacientes de Little y col., la mayor parte eran bcl-2 negativos, lo que se correlacionó con buen pronóstico en los pacientes HIV negativos con linfomas difusos a células B grandes. Para evaluar si la infección por HIV cambiaba el pronóstico de este grupo favorable bcl-2 negativo, los autores compararon los pacientes con un grupo control de pacientes

HIV negativos tratados en forma similar y encontraron una evolución comparable indicando que, en ausencia de compromiso del SNC, los casos HIV positivos tienen un buen pronóstico, similar al de los pacientes HIV negativos, con linfomas difusos a células B grandes.

La sobre-expresión de la p53, sustituto de mutación de genes, se ha asociado con resistencia a las drogas en los linfomas difusos a células grandes con una frecuencia de 20%, en los pacientes HIV negativos. En los pacientes HIV positivos las mutaciones p53 se han encontrado en 50% de los linfomas Burkitt y tipo Burkitt y en 40% de los linfomas difusos a células grandes (11,12,15). En el estudio de Little y col. sin embargo, no se encontró asociación entre la sobre-expresión de p53 y sobrevida global o libre de progresión, sugiriendo que la patogénesis de p53 puede ser diferente en los linfomas difusos a células B grandes en HIV positivos, donde no parece corresponder a un fenotipo con resistencia a las drogas (8, 11, 12).

En cuanto al origen celular de los linfomas difusos a células B grandes, ya sea a partir del centro germinal o de células post-centro germinal, en los casos HIV negativos los linfomas parecen derivar de estas dos localizaciones casi en partes iguales. En cambio, en los casos HIV positivos, parecen derivar sobre todo de células B del centro germinal (16-18). Dado que la mayoría de los datos sobre estos pacientes se generaron en la era post-HAART, puede pensarse que el aumento significativo de los linfocitos CD4+ y la mejoría de la función inmune han producido un cambio en la patogénesis de estos linfomas (del origen post-centro germinal al origen en linfocitos del centro germinal), con la consiguiente mejoría en la respuesta al tratamiento y en la sobrevida. Así, surge la hipótesis de que el estímulo antigénico de las células B por la infección HIV, en el contexto de una función inmune relativamente preservada, puede promover exageradamente la vía de linfomagénesis a partir del centro germinal (19).

Respecto del papel que juega el HAART durante el tratamiento de los linfomas asociados al sida, habitualmente se sostiene que este tratamiento antirretroviral es necesario para evitar la replicación del HIV y la pérdida de la función inmune durante la quimioterapia (20). Sin embargo, hay estudios (9) que no confirmaron este enfoque y que sostienen que la biología del tumor en el momento del diagnóstico es el factor más importante que determina la evolución clínica; sólo el nivel de células CD4+ y el compromiso del SNC tuvieron valor pronóstico como variables aisladas, ambos datos relacionados con la biología del tumor.

En cuanto al empleo de rituximab (anticuerpo monoclonal contra el antígeno CD20) en el tratamiento de los linfomas asociados al sida, se ha demostrado que su utilidad depende de la expresión de bcl-2 por las células del linfoma. Si la expresión de bcl-2 encontrada (de 16% en los linfomas HIV positivos y de 41% en los casos HIV negativos) se confirma en próximos estudios, el valor de rituximab en el tratamiento de los linfomas asociados al sida sería muy relativo.

Referencias

1. Besson C, Goubar A, Gabarre J et al. Changes in AIDS-related lymphoma since the era of highly active antiretroviral therapy. *Blood* 2001; 98: 2339-2344.
2. Ratner L, Lee J, Tang S. et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001; 19: 2171-2178.
3. Fisher RI, Gaynor ER, Dahlberg S. et al. Comparison of a standard regimen (CHOP) with three intensive chemotherapy regimens for advanced non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 328:1002-1006.
4. Kaplan LD, Straus DJ, Testa MA et al. Low-dose compared with standard-dose m-BACOD chemotherapy for non-Hodgkin's lymphoma associated with human immunodeficiency virus infection. National Institute of Allergy and Infectious Diseases AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 1641-1648.
5. Levine AM. Acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma: clinical aspects. *Semin Oncol* 2000; 27: 442-453.
6. Gutierrez M, Chabner BA, Pearson D et al. Role of a doxorubicin-containing regimen in relapsed and resistant lymphomas: an 8-year follow-up study of EPOCH. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3633-3642.
7. Lai GM, Chen YN, Mickley LA, Fojo AT, Bates SE. P-glycoprotein expression and schedule dependence of adriamycin cytotoxicity in human colon carcinoma cell lines. *Int J Cancer* 1991; 49: 696-703.
8. Wilson WH, Grossbard ML, Pittaluga S et al. Dose-adjusted EPOCH chemotherapy for untreated large B cell lymphomas: a pharmacodynamic approach with high efficacy. *Blood* 2002; 99: 2685-2693.
9. Little RF, Pittaluga S, Grant N, Steinberg S, Kavlick M, Mitsuya H et al. Highly effective treatment of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphoma with dose-adjusted EPOCH: impact of antiretroviral therapy suspension and tumor biology. *Blood* 2003; 101: 4653-4659.
10. Sparano J, Wiernik P, Hu X, Sarta C, Schwartz E. Pilot trial of infusional cyclophosphamide, doxorubicin, and etoposide plus didanosine and filgrastin in patients with human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 1996; 14: 3026-3035.
11. Ichikawa A, Kinoshita T, Watanabe T et al. Mutations of the p53 gene as prognostic factor in aggressive B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 1997; 337: 529-534.
12. Wilson WH, Teruya-Feldstein J, Fest T et al. Relationship of p53, bcl-2, and tumor proliferation to clinical drug resistance in non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1997; 89: 601-609.
13. Vilchez RA, Kozinetz CA, Jorgensen JL, Kroil MH, Butel JS. AIDS-related systemic non-Hodgkin's lymphoma at a large community program. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 237-242.

Linfomas asociados al sida tratados con dosis ajustadas de EPOCH: efectos de la suspensión del tratamiento antirretroviral y biología del tumor

14. Tulpule A, Sherrod A, Dharmapala D et al. Multidrug resistance (MDR-1) expression in aids-related lymphomas. *Leuk Res* 2002; 26: 121-127.
15. Martin A, Flaman JM, Frebourg T et al. Functional analysis of the p53 protein in AIDS-related non-hodgkin lymphomas and polymorphic lymphoproliferations. *Br J Haematol* 1998; 101: 311-317.
16. Alizadeh AA, Eisen MB, Davis RE et al. Distinct types of diffuse large B-cell lymphoma identified by gene expression profiling. *Nature* 2000; 403: 503-511.
17. Carbone A, Gaidano G, Ghoghini A et al. Differential expression of BCL-6, CD 138/syndecan-1, and Epstein Barr virus-encoded latent membrane protein-1 identifies distinct histogenic subsets of acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphomas. *Blood* 1998; 91: 747-755.
18. Carbone A, Ghoghini A, Larocca LM et al. Expression profile of MUM-1/IRF4, BCL-6, and CD 138/syndecan-1 defines novel histogenetic subsets of human immunodeficiency virus-related lymphomas. *Blood* 2001; 97: 744-751.
19. Bessudo A, Cherepakhin V, Johnson TA, Rassenti LZ, Feigal E, Kipps TJ. Favored use of immunoglobulin V(H)4 genes in AIDS-associated B-cell lymphoma. *Blood* 1996; 88: 252-260.
20. Antinori A, Cingolani A, Alba L et al. Better response to chemotherapy and prolonged survival in AIDS-related lymphomas responding to highly active antiretroviral therapy. *Aids* 2001; 15: 1483-1491.

.....

Summary

The outcome of acquired immunodeficiency syndrome-related lymphomas (ARLs) has improved since the era of highly active antiretroviral therapy (HAART), but median survival remains low. Toxicity associated with standard regimens led to use less-aggressive therapy to reduce complications. In contrast, the infusional regimen dose-adjusted EPOCH (etoposide, prednisone, vincristine, cyclophosphamide and doxorubicine; DA-EPOCH) allowed full delivery of the infused agents. This approach with antiretroviral suspension resulted in minimal clinical and immune toxicity. The benefit of rituximab, a monoclonal antibody against the CD20 antigen, is primarily restricted to bcl-2-expressing lymphoma cells, with little value in most HIV-positive patients.

DetECCIÓN Y TIPIFICACIÓN DE ADN DE HPV EN MUESTRAS CERVICALES DE MUJERES CON Y SIN INFECCIÓN DE HIV EN LA CIUDAD DE ROSARIO

Diego Chouhy*, **Lisandro Benitez Gil[†]**, **Ana Lía Nocito[‡]**, **Jorge Cittadini[†]**,
Daniela Gardiol*, **Adriana A. Giri***

Resumen

La infección con papilomavirus humano (HPV) oncogénicos, en particular los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, es el evento clave en el desarrollo del cáncer cervical en humanos. Las mujeres HIV-positivas muestran un curso clínico más agresivo a las infecciones cervicales de HPV.

En este trabajo presentamos el desarrollo y validación del L1HPVPCR, un sistema basado en PCR con los cebadores MY11/MY09 biotinilado, y revelado colorimétrico en microplaca para la detección de HPV mucosotrópicos y tipificación de los tipos mencionados. Analizamos la prevalencia de HPV en una población de mujeres HIV-negativas y HIV-positivas. Secuencias de HPV fueron detectadas en el 62% (41/66) y el 82% (9/11) de las muestras, pudiéndose tipificar HPV de alto riesgo en el 35% (23/66) y el 64% de ellas (7/11), respectivamente.

Estos resultados indican una mayor prevalencia de HPV oncogénicos en pacientes HIV-positivas y por tanto un mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical.

Palabras clave: cáncer, papilomavirus oncogénicos, PCR con revelado colorimétrico

*Area Virología, Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (CONICET) – Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario (UNR). †Servicio de Patología Cervical, Hospital Provincial del Centenario, Rosario. ‡Cátedra de Anatomía Patológica, Facultad de Ciencias Médicas, UNR.

Correspondencia: Dra. Adriana A. Giri. Area Virología, Departamento de Microbiología, Instituto de Biología Molecular y Celular de Rosario (CONICET) - Facultad de Ciencias Bioquímicas y Farmacéuticas, Universidad Nacional de Rosario. Suipacha 531, 2000 Rosario, Argentina. Fax: 54-341-439 0465. e-mail: agiri@fbioyf.unr.edu.ar.

Financiamiento: Este trabajo ha sido parcialmente financiado por un subsidio del Fogarty International Center, AIDS International Training Research Program-NIH (Subsidio N°: 5 D43 TW001037) y por la Agencia de Promoción Científica y Tecnológica (PICT 05-09894). El Lic. Diego Chouhy es becario del AIDS International Training Research Program-NIH.

Detección y tipificación de ADN de HPV en muestras cervicales de mujeres con y sin infección de HIV en la ciudad de Rosario

Introducción

El cáncer cervical es una de las neoplasias más comunes que afecta los órganos reproductivos de la mujer. Mundialmente es el segundo cáncer más frecuente después del de mama y en Latinoamérica ocupa el primer lugar en incidencia, estando firmemente establecido que la infección con papilomavirus humano (HPV) de tipos oncogénicos es el evento clave en el desarrollo del cáncer cervical en humanos (18).

Las condiciones pre-cancerosas del cérvix son clasificadas de acuerdo al incremento en la severidad de lesiones escamosas intraepiteliales (SILs) de lesiones de bajo-grado (LSIL) a alto-grado (HSIL) (9,15). La prevalencia de la infección de HPV (13,24) y el riesgo de desarrollar SILs (7,19) están incrementados en mujeres infectadas con el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1). Además, las lesiones asociadas con HPV en mujeres HIV-positivas son relativamente mayores en tamaño y número, con mayor probabilidad de recurrencia después del tratamiento (3).

La prevención del cáncer cervical se basa en la realización periódica del Papanicolaou (Pap), el cual ha contribuido notablemente a reducir la incidencia de cáncer cervical. Sin embargo, se siguen registrando casos de neoplasias cervicales en mujeres controladas periódicamente con el Pap, lo que indicaría que esta metodología ha llegado al límite de sensibilidad para la detección precoz del cáncer cervical (1,4).

Objetivos

Dada la indiscutible asociación del cáncer cervical con tipos oncogénicos de HPV, disponer de un ensayo molecular para la detección de estos tipos virales facilitaría el diagnóstico precoz. En este trabajo presentamos el desarrollo y evaluación del L1HPVPCR, un ensayo basado en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) con revelado colorimétrico para la detección de HPV mucosotrópicos y tipificación de los cinco tipos virales de alto riesgo de mayor incidencia (HPV-16, -18, -31, -33 y -35).

Materiales y Métodos

Amplificación génica por PCR. Las condiciones finales de reacción fueron las siguientes: 0,2 mM de cada dN(U)TP; 0,4 μ M de cada cebador Bio-MY09 y MY11(11,24); 2.5 U de ADN *Taq* Polimerasa; 5 ml de

solución tampón 10 X (Tris-HCl 100 mM pH 8.3; KCl 500 mM; MgCl 25 mM); H₂O csp 45 ml y 5 μ l de muestra.

Perfil térmico utilizado: desnaturalización inicial (2 min a 95°C) seguida por 5 ciclos de amplificación (20" a 95°C, 20" a 56°C, 20" a 72°C), 30 ciclos de amplificación (20" a 95°C, 20" a 52°C, 20" a 72°C) y síntesis final (5 min a 72°C).

Detección colorimétrica en microplaca. Una alícuota del fragmento amplificado biotinilado fue hibridado en fase líquida a la sonda conjugada con fluoresceína, como descrito (12). La mezcla se incubó a 95°C por 5 min y luego a la respectiva temperatura de hibridación (T_H) durante 10 min. Una alícuota del producto de hibridación fue transferida a los pocillos de la microplaca e incubada por 1h a 37°C. Los híbridos capturados en la microplaca fueron detectados con un anticuerpo anti-fluoresceína conjugado con peroxidasa de rábano mediante incubación a temperatura ambiente por 30 min con agitación. El revelado se realizó con tetrametilbencidina como cromóforo y la reacción se frenó a los 30 min con H₂SO₄. El color se midió a 450 nm en un lector de microplacas usando un filtro de referencia de 630 nm. Las T_H de las sondas utilizadas fueron: 40°C para la sonda genérica y específicas para HPV-16 y HPV-18, y 55°C para las sondas específicas para HPV-31, HPV-33 y HPV-35 (11).

Pacientes y muestras clínicas. Se recolectaron 77 muestras de cuello de útero con cepillo cervical provenientes de 72 mujeres que concurren al Servicio de Patología Cervical del Hospital Provincial del Centenario. El análisis histológico de los extendidos de Pap fue realizado por la Cátedra de Anatomía Patológica de la Facultad de Ciencias Médicas (UNR).

Resultados

Características del Ensayo

El desarrollo del L1HPVPCR se basó en una estrategia similar a la empleada precedentemente (12) y cuenta con las siguientes etapas (Fig. 1):

1. Amplificación de la mayoría de los tipos de HPV mucosotrópicos con los cebadores genéricos MY11 y Bio-MY09 (biotinilado).
2. Hibridación líquida del amplicón biotinilado a una sonda genérica conjugada con fluoresceína.
3. Inmovilización de los híbridos a una microplaca revestida con estreptavidina.

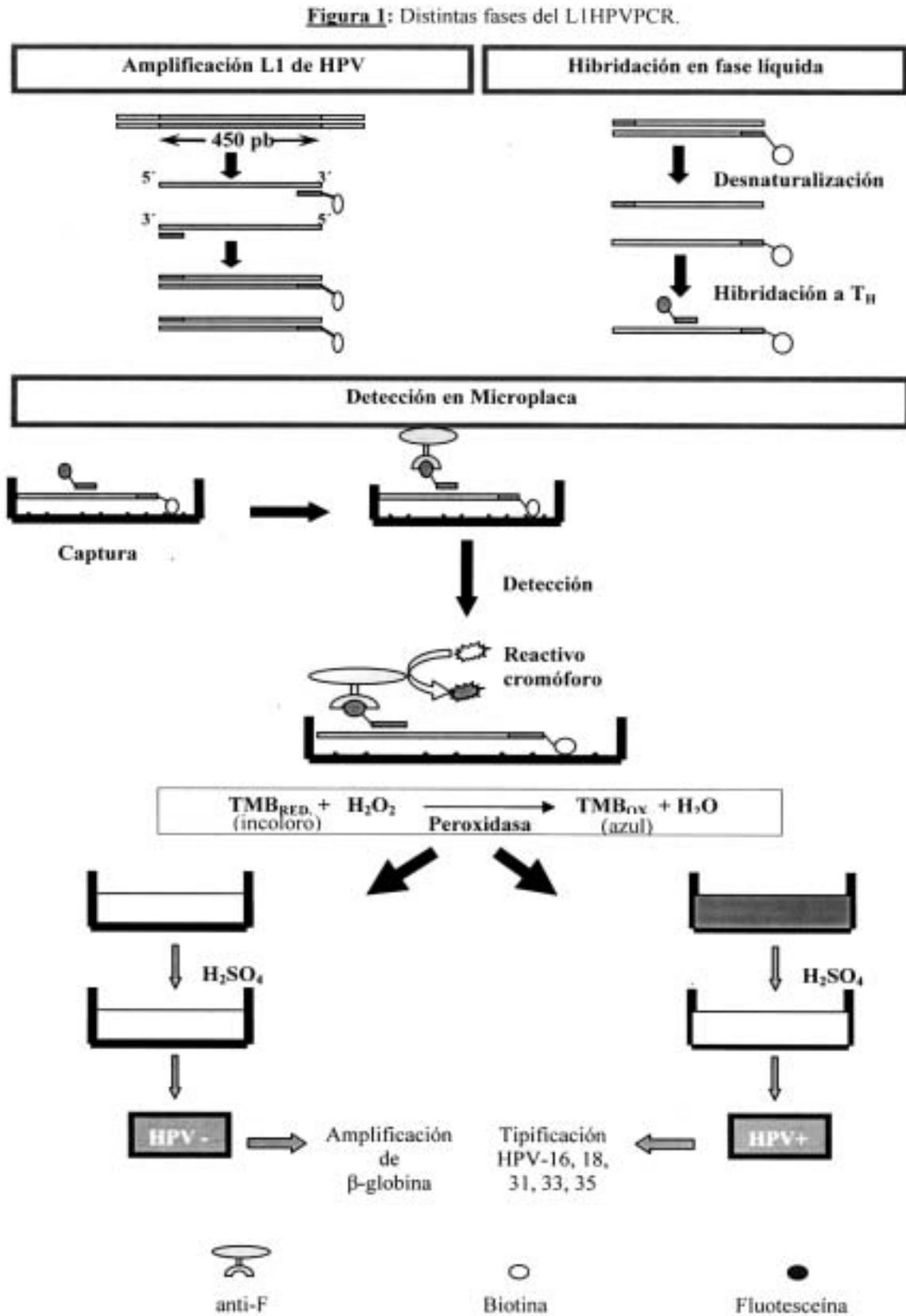


Figura 1. Distintas fases del L1HPVPCR.

Detección y tipificación de ADN de HPV en muestras cervicales de mujeres con y sin infección de HIV en la ciudad de Rosario

4. Detección con anticuerpo anti-fluoresceína conjugado con peroxidasa y un cromóforo.
5. Lectura de la producción de color en lector de microplacas.
6. Tipificación de las muestras HPV-positivas con sondas específicas para HPV-16, -18, -31, -33 y -35.
7. Análisis de la integridad de las muestras HPV-negativas mediante la amplificación de un fragmento del gen de β -globina humana y electroforesis en gel de agarosa al 2%.

Validación del L1HPVPCR

Para llevar a cabo la validación del ensayo se evaluaron los siguientes parámetros: sensibilidad (número mínimo de copias de ADN diana detectados por el método), reproducibilidad inter-ensayo (reproducibilidad de los resultados derivados de experimentos independientes) y especificidad (capacidad del ensayo en discriminar un tipo viral de otro). Estas evaluaciones son fundamentales para demostrar la aplicabilidad del método para uso diagnóstico y para estudios retrospectivos, prospectivos y epidemiológicos donde se requiera un método molecular de detección de HPV. La sensibilidad del L1HPVPCR fue de 55 copias/reacción para HPV-16 y 120 copias/reacción para HPV-18. La reproducibilidad se calculó según descripto (8), siendo ésta del 87.5%. Las pruebas de especificidad indicaron que el L1HPVPCR discrimina de manera específica los tipos virales detectados en este trabajo sin observarse reacción cruzada entre ellos ni reacción inespecífica con los controles negativos.

Análisis de la prevalencia de HPV oncogénicos en muestras HIV-negativas y HIV-positivas

Se analizó la prevalencia de HPV en 66 muestras provenientes de 62 mujeres HIV-negativas y 11 muestras de 10 mujeres HIV-positivas que concurrieron al Servicio de Patología Cervical del Hospital Provincial del Centenario (Tabla 1). Secuencias de HPV fueron detectadas en el 62% (41/66) de las muestras provenientes de mujeres HIV-negativas, pudiéndose tipificar HPV de alto riesgo en el 35% (23/66) de ellas: el 18% (12/66) fueron positivas para HPV-16, el 5% (3/66) para HPV-18, el 3% (2/66) para el HPV-31, el 6%

Tabla 1. Prevalencia de HPV en muestras de mujeres HIV-negativas y HIV-positivas

	L1HPVPCR			
	Muestras HIV-negativas		Muestras HIV-positivas	
	Nº	%	Nº	%
HPV+	41	62	9	82
HPV-	25	38	2	18
HPV AR*	23	35	7	64
HPV-16	12	18	6	55
HPV-18	3	5	1	9
HPV-31	2	3	0	0
HPV-33	4	6	0	0
HPV-35	0	0	0	0
Infección múltiple	2	3	0	0
No tipificadas	18	27	2	18

* HPV de alto riesgo

(4/66) para el HPV-33 y el 3% (2/66) presentaron múltiples infecciones. No pudieron ser tipificadas con los tipos incluidos en este ensayo el 27% de las muestras.

Respecto a las 11 muestras provenientes de mujeres HIV-positivas, se encontraron secuencias de HPV en el 82% (9/11) de las muestras, pudiéndose tipificar HPV de alto riesgo en el 64% de ellas (7/11): el 55% (6/11) fueron positivas para HPV-16 y el 9% (1/11) para HPV-18, mientras que el 18% de las mismas no pudieron ser tipificadas con los tipos oncogénicos ensayados. El HPV-35 estuvo ausente en todas las muestras analizadas de esta cohorte, independientemente que dichas muestras provinieran de mujeres HIV negativas o positivas.

Discusión

Existen importantes evidencias que indican la necesidad de incluir técnicas moleculares que complementen la información derivada de las metodologías utilizadas para la prevención del cáncer cervical. Entre ellas, la falta de sensibilidad del Pap como método de detección precoz (1,4) y la infección con tipos oncogénicos de HPV como evento clave para el desarrollo del mismo (18). En este trabajo presentamos el diseño y la optimización de un sistema basado en PCR con revelado colorimétrico para la detección

de HPV mucosotrópicos y tipificación de los tipos 16, 18, 31, 33 y 35.

El análisis de la aplicabilidad del ensayo para su uso en diagnóstico demostró que la sensibilidad y reproducibilidad del L1HPVPCR fueron comparables con las reportadas para otros sistemas moleculares que utilizan PCR y Real Time PCR (2,4,5,6,14). Respecto a la Captura Híbrida, único método molecular de detección de HPV aprobado por la *Food and Drug Administration* de los EE.UU. para el diagnóstico molecular de HPV, el L1HPVPCR fue entre 10 y 100 veces más sensible e igualmente reproducible (16).

Posteriormente analizamos la prevalencia de HPV en una población de mujeres HIV-negativas y HIV-positivas. Secuencias de HPV fueron detectadas en el 62% (41/66) de las muestras provenientes de mujeres HIV-negativas, pudiéndose tipificar HPV oncogénicos en el 35% (23/66) de ellas. En cuanto a las 11 muestras derivadas de mujeres HIV-positivas, se encontraron secuencias de HPV en el 82% (9/11) de las muestras, encontrándose HPV de alto riesgo en el 64% de ellas (7/11). Si bien la población de mujeres HIV-positivas fue muy pequeña, los resultados obtenidos indican una incidencia de HPV oncogénicos de casi el doble respecto a las HIV-negativas (64% Vs. 35%, respectivamente; ver Tabla 1). El HPV-16 fue el más frecuentemente encontrado en los dos grupos de mujeres, en coincidencia con estudios realizados en todo el mundo (23). Por el contrario, el HPV-35 estuvo ausente en todas las muestras analizadas lo que indicaría que este tipo oncogénico es de baja prevalencia en nuestra región.

Actuales evidencias indican que las infecciones persistentes de HPV oncogénicos en mujeres con lesiones cervicales aumenta el riesgo de desarrollo de neoplasias cervicales, comparado con las infecciones fluctuantes (21). La depresión del sistema inmune está asociada con mayor persistencia viral y mayor riesgo de tener anormalidades citológicas (17,20). A diferencia de lo observado en mujeres inmunocompetentes, casi la mitad de las lesiones cervicales tratadas en mujeres HIV-positivas recurren dentro del año (10). El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, EE.UU) recomienda una evaluación ginecológica completa en mujeres HIV-positivas y un chequeo más frecuente en mujeres con infecciones sintomáticas de HIV antes de tener un resultado de Pap anormal, o signos de infección de HPV. Es claro que, además del monitoreo regular del Pap, el chequeo de tipos oncogénicos de HPV parece proveer información pronóstica adicional, sobre todo en el manejo de mujeres HIV-positivas que presentan lesiones cervicales.

Conclusiones.

Hemos desarrollado un sistema basado en PCR para la detección de HPV mucosotrópicos y tipificación de los tipos 16, 18, 31, 33 y 35, los tipos oncogénicos de mayor incidencia asociados con el cáncer cervical. La evaluación del ensayo demostró que el L1HPVPCR presenta reproducibilidad y sensibilidad analítica comparables con otros métodos moleculares ampliamente utilizados. Los resultados obtenidos con el L1HPVPCR indicaron una mayor prevalencia de HPV oncogénicos en pacientes infectadas con el HIV y por tanto con mayor riesgo de desarrollar cáncer cervical.

Referencias

1. Cuzick J. (2002) Role of HPV testing in clinical practice. *Virus Research*; 89: 263-269.
2. Daniel RW, Ahdieh L, Hayden D, et al. (2000) Intra-laboratory reproducibility of human papillomavirus identification in cervical specimens by a polymerase chain reaction-based assay. *J Clin Virol*; 19(3): 187-93.
3. Fruchter RG, Maiman M, Sedlis A, et al. (1996) Multiple recurrences of cervical intraepithelial neoplasia in women with the human immunodeficiency virus. *Obstet Gynecol*; 87: 338-44.
4. Hart KW, Williams MO, Thelwell, N, et al. (2001) Novel Method for Detection, Typing, and Quantification of Human Papillomaviruses in Clinical Samples. *Journal of Clinical Microbiology*; Sept.: 3204-3212.
5. Jacobs MV, Snijders PJF, Van Den Brule AJC, et al. (1997) A general primer GP5_/GP6_-mediated PCR-enzyme immunoassay method for rapid detection of 14 high-risk and 6 low-risk human papillomavirus genotypes in cervical scrapings. *J. Clin. Microbiol*; 35: 791-795.
6. Jacobs MV, Snijders PJ, Voorhorst FJ, et al. (1999) Reliable high risk HPV ADN testing by polymerase chain reaction: an intermethod and intramethod comparison. *J. Clin. Pathol*; 52: 498-503.
7. Klein RS, Ho GY, Vermund SH, et al. (1994) Risk factors for squamous intraepithelial lesions on Pap smear in women at risk for human immunodeficiency virus infection. *J Infect Dis*; 170: 1404-1409.
8. Kornegay JR, Roger M, Davies PO, et al. (2003) International proficiency study of a consensus L1 PCR assay for the detection and typing of human papillomavirus ADN: evaluation of accuracy and intralaboratory and interlaboratory agreement. *J Clin Microbiol*; 41(3): 1080-6.
9. Kurman RJ, Solomon D. (1994) The Bethesda System for reporting cervical/vaginal cytologic diagnoses. Definitions, criteria, and explanatory notes for terminology and specimen adequacy. New York: Springer-Verlag.
10. Levin AM. (2002) Evaluation and management of HIV-infected women. *Ann Intern Med*; 136: 228-242.
11. Manos MM, Ting Y, Wrigh, DK, et al. (1989) Use of polymerase chain reaction amplification for the detection of genital human papillomaviruses. *Cancer Cells*; 7: 209-214.
12. McDermott JL, Giri AA, Martini I, et al. (1999) Level of human immunodeficiency virus ADN in peripheral blood mononu-

Detección y tipificación de ADN de HPV en muestras cervicales de mujeres con y sin infección de HIV en la ciudad de Rosario

- clear cells correlates with efficacy of antiretroviral therapy. *Journal of Clinical Microbiology*; 37 (7): 2361-2365.
13. Palefsky JM, Minkoff H, Kalish L, et al. (1999) Cervicovaginal human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-1 (HIV)-positive and high-risk HIV-negative women. *J Natl Cancer Inst*; 91: 226-236.
 14. Roda A, Mirasoli M, Venturoli S, et al. (2002) Microtiter Format for Simultaneous Multianalyte Detection and Development of a PCR Chemiluminescent Enzyme Immunoassay for Typing Human Papillomavirus ADNs. *Clinical Chemistry*; 48(10): 1654-1660.
 15. Saigo PE. (1996) Exfoliative cytology of cervical neoplasia. In: Rubin SC, Hoskins WJ, editors. *Cervical cancer and preinvasive neoplasia*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; p 59-74.
 16. Schiffman MH, Kiviat NB, Burk RD, et al. (1995) Accuracy and Interlaboratory Reliability of Human Papillomavirus DNA Testing by Hybrid Capture. *Journal of Clinical Microbiology*; Mar; 545-550.
 17. Seshadri L, George SS, Vasudevan B, et al. (2001) Cervical intraepithelial neoplasia and human papilloma virus infection in renal transplant recipients. *Indian J Cancer*; 38: 92-95.
 18. Snijders PJF., Van Den Brule, AJC., Meijer CJLM. (2003) The clinical relevance of human papillomavirus testing: relationship between analytical and clinical sensitivity. *J Pathol*; 201: 1-6.
 19. Sun XW, Ellerbrock TV, Lungu O, et al. (1995) Human papillomavirus infection in human immunodeficiency virus-seropositive women. *Obstet Gynecol*; 85: 680-686.
 20. Sun XW, Kuhn L, Ellerbrock TV, et al. (1997) Human papillomavirus infection in women infected with the human immunodeficiency virus. *N Engl J Med*; 337, 1343-1349.
 21. Syrjänen, K. & Syrjänen, S. (1999) *Diagnostic techniques in HPV infection*. En *Papillomavirus Infections in Human Pathology* (Syrjanen K. ed), pp 89-115 Wiley press, England.
 22. Ting, Y. & Manos, M. (1990) *Detection and typing of genital human papillomaviruses*. En *PCR Protocols: a guide to methods and applications* (Innis, M.A., Gelfand, D.H., Sninsky, J.J., White, T.J.), pp. 356-367. San Diego, Academic Press.
 23. Tonon SA, Picconi MA, Zinovich JB, et al. (1999) Human papillomavirus cervical infection and associated risk factors in a region of Argentina with a high incidence of cervical carcinoma. *Infect Dis Obstet Gynecol*; 7: 237-43.
 24. Vermund SH, Kelley KF, Klein RS, et al. (1991) High risk of human papillomavirus infection and cervical squamous intraepithelial lesions among women with symptomatic human immunodeficiency virus infection. *Am J Obstet Gynecol*; 165: 392-400.

.....

Summary

Infection with oncogenic Human papillomaviruses (HPVs), in particular types 16, 18, 31, 33,35, is a well-established risk factor for the development of cervical carcinoma. HIV-infected women show a more aggressive clinical course of cervical HPV infections and HPV early detection is important in cervical cancer prevention.

We report the development and validation of L1HPVPCR, a PCR-based amplification assay with biotinilated MY09/MY11 primer set for mucosotropic HPV detection and typing of named types. Amplified products were analyzed by colorimetric detection on streptavidin-coated microplates. We analyze the HPV prevalence in HIV-negative and HIV-positive women. HPV DNA was found in 62% (41/66) of HIV-negative and typed as oncogenic in 35% (23/66) of them. In HIV-positive, HPV DNA was found in 82% (9/11) and typed as oncogenic in 64% (7/11) of them.

These results indicate a higher prevalence of oncogenic HPV types in HIV-positive women and a higher risk for cervical cancer development

Servicios de salud basados en el intercambio de material de inyección: impacto potencial sobre el departamento de emergencias*

Harold A. Pollack, Kaveh Khoshnood, Kim M. Blankenship, Frederick L. Altice†

Resumen

OBJETIVO: Examinar, desde el 1 de enero de 1996 hasta el 31 de diciembre de 1998, el impacto de la Camioneta de Atención Médica de la comunidad de New Haven (Clinical Health Care Van, CHCV) -un sistema móvil de prestación de atención médica basado en el intercambio de agujas/jeringas- en la reducción del uso del departamento de emergencia (DE) entre los usuarios de drogas inyectables (UDIs) que no reciben tratamiento.

DISEÑO: Utilizando registros médicos ligados a los únicos dos departamentos de emergencia de New Haven, se llevó a cabo una pre/pos-comparación para evaluar el uso del departamento de emergencia. Se utilizó el análisis de regresión binaria negativa de efecto fijo para investigar el impacto de la CHCV en el uso del DE en una cohorte longitudinal.

LUGAR: Clínica de Salud Móvil de New Haven, Connecticut, Estados Unidos.

Participantes: UDIs que no reciben tratamiento.

ALCANCE DE LA INTERVENCIÓN: Primeros auxilios, conexiones a tratamientos médicos y para el uso de drogas, y servicios sociales.

CIFRAS Y RESULTADOS PRINCIPALES: De los 373 UDIs, 117 (31%) eran beneficiarios de la CHCV y 258 no habían utilizado los servicios de la CHCV. Inicialmente, los usuarios de la CHCV utilizaban los servicios del DE con más frecuencia ($P < .001$). Luego de la aplicación integral, la utilización media del DE disminuyó entre los clientes de la CHCV y aumentó entre aquellos que no eran clientes de la CHCV. El uso de la CHCV se asocia a reducciones estadísticamente importantes en el uso del DE, con una tasa de incidencia de 0.79 [95%IC, 0.66 a 0.95]. Análisis de los subgrupos mostraron reducciones importantes del riesgo: de manera notable entre los hispanos (0.65; 95% IC, 0.47 a 0.90),

*Material publicado en: J GEN INTERN MED 2002; 17:341-348., reproducido con permiso del autor. † Dirección postal: Dr. Pollack, University of Michigan School of Public Health, SPH II, 109 Observatory Ann Arbor, MI 48109-2029. e mail: haroldp@sph.umich.edu

Servicios de salud basados en el intercambio de material de inyección: impacto potencial sobre el departamento de emergencias

hombres (0.79; 95% IC, 0.64 a 0.98), UDI HIV negativos (0.79; 95% IC, 0.63 a 0.98) y aquellos con enfermedades mentales (0.75; 95% IC, 0.60 a 0.94).

CONCLUSIÓN: Entre los usuarios de alto riesgo de drogas inyectables, los servicios de salud basados en el intercambio de agujas/jeringas pueden reducir el uso del DE. Dichos servicios pueden cumplir un papel importante en las comunidades con altos índices de uso de drogas y HIV/sida.

La facultad que poseen los programas de intercambio de agujas/jeringas (Needle Exchange Program, NEP), para reducir la incidencia del HIV entre los usuarios de drogas inyectables (UDIs) es reconocida por investigadores y gobiernos (1-3). La posibilidad que ofrecen estos servicios para mejorar otros aspectos del bienestar y el desempeño social del paciente recibe una atención menos sistemática, pero puede ser de igual importancia (4,5). Los NEP ofrecen un tipo de mecanismo para llegar a una población singular y en alto riesgo a causa de muchas enfermedades infecciosas, trastornos psiquiátricos, lesiones accidentales e intencionales, falta de hogar y pobreza extrema. Los NEP también hacen frente a los "desperfectos" actuales de los sistemas de prestación de atención médica - que no permiten a los usuarios de drogas recibir los servicios adecuados y en el momento oportuno.

Los altos índices de uso del departamento de emergencias (DE), por los UDIs, son consecuencia del estado desfavorable de su salud y de las barreras impuestas al cuidado básico que existen en esta población de pacientes. Los análisis recientes de McGeary y French (6), y French et al (7) documentan que el uso ilícito de drogas es un factor de riesgo importante para el uso del DE y está asociado con altos gastos.

Visto desde un punto de vista económico, cuando el uso del DE es inapropiado o cuando la atención médica podría evitarse, el cuidado se traduce en una relación de "costo-inefectividad" (8,9).

Si bien los cargos por los servicios de emergencia generalmente son módicos, las visitas frecuentes al DE pueden ser indicio de otras necesidades de servicio más extremas y caras. No menos importante es que el uso frecuente del DE puede indicar que una persona padece una enfermedad aguda, que el manejo médico de una enfermedad crónica es insuficiente o que falta acceso a un cuidado adecuado (10,13-16). Por esas razones, crece la cantidad de publicaciones que describen los esfuerzos en reducir el uso del DE por las poblaciones propensas al uso excesivo de drogas (9,17-21).

Los UDIs ya han visto incrementada la morbilidad y mortalidad de muchos trastornos médicos crónicos y agudos. Es más, a menudo ellos confían en el cuidado circunstancial que reciben en los departamentos de emergencia o necesitan una costosa hospitalización cuando presentan estados avanzados de la enfermedad (23). Este análisis examina el impacto de la Camioneta de Atención Médica de la comunidad de New Haven, CHCV, una intervención de atención médica basada en el intercambio de agujas/jeringas en Connecticut, que presta atención médica cerca de lugares donde habitan los usuarios de drogas que no reciben tratamiento. Nuestra hipótesis, teniendo en cuenta la extensión y la gama de servicios que se han ofrecido, es que el uso de la CHCV podría asociarse con la reducción de los índices de uso del departamento de emergencia.

Métodos

Lugar del estudio

El estudio se realizó en New Haven, Connecticut, una ciudad de tamaño mediano (130.000 habitantes) que cuenta con una población estimada en 1.900 a 2.600 UDIs activos (24) New Haven, como otras ciudades urbanas del nordeste de los EEUU, tiene un alto predominio de pobreza, falta de hogar, abuso de drogas y HIV/sida. Entre las jeringas que han sido devueltas y posteriormente analizadas el predominio del HIV disminuyó más de un 67% a un 43%, luego de la aplicación del Programa de Intercambio de agujas/jeringas de New Haven (25). New Haven también está entre las 15 ciudades de los Estados Unidos en las que el sida es causa número uno de muerte entre las mujeres de 25 a 44 años.

Sujetos del estudio

Fueron seleccionados durante la primavera y el verano de 1997, de una muestra de 373 usuarios de drogas elegidos al azar entre individuos que respon-

dían a encuestas programadas (26) como parte de un estudio longitudinal en curso de UDI (Proyecto CHEER [*Community, Health Education, Evaluation and Research*]). El propósito del estudio es entender el uso del sistema de atención médica, las conductas de riesgo y las experiencias de los UDIs que no reciben tratamiento a través del sistema de atención médica.

Luego de cumplir con las medidas estándar de inyección activa de drogas, cada participante recibió un cuestionario estándar usado para evaluar las características demográficas, condiciones sociales, uso de drogas, conducta sexual, usos de los servicios de salud y bienestar psicológico. Luego, los datos de cada sujeto se conectaron con el departamento de emergencia de los únicos dos hospitales de New Haven, el Yale-New Haven Hospital y el Hospital of St. Raphael.

Para poder acceder a los registros médicos, de tratamiento de drogas, carcelarios y de servicio social durante el curso del estudio e incluso durante el año anterior a su realización, todos los participantes entregaron un consentimiento informado. La metodología y mecanismos generales de protección de datos confidenciales del paciente fueron aprobados por el Comité Institucional de Revisión de la Escuela de Medicina de la Universidad de Yale.

Diseño de la intervención

La CHCV actual, que viaja junto con el NEP de New Haven, es una unidad móvil de atención médica que mide 36 pies; está diseñada para ofrecer cuidado intenso y conexiones a tratamiento médico disponible en la comunidad, tratamiento de drogas y servicios sociales. Los servicios están organizados para tratar las necesidades específicas de los UDIs y otras personas médicamente marginadas en barrios con alta incidencia de uso de drogas inyectables.

La CHCV presta servicio en 4 localidades que brindan una amplia cobertura en barrios con altas concentraciones de uso de drogas inyectables. La hora y el lugar de prestación de servicios de la CHCV se reflejan, en su mayor parte, en el programa de NEP de New Haven, porque el intercambio de agujas/jeringas incluyó a una importante población de UDIs que no reciben tratamiento y que necesitaban servicios médicos y sociales. Aunque los programas de la CHCV variaron muy poco para poder reflejar los cambios del NEP y otras preocupaciones logísticas, la CHCV trabajó con un programa flexible que permitió la prestación de un servicio predecible para los clientes del programa y facilitó el seguimiento, cuando fue necesario.

La CHCV, el primer programa de salud móvil ligado al intercambio de agujas/jeringas, nació en 1992 de la colaboración entre proveedores de servicio de salud locales de la comunidad y la universidad. Una encuesta a los clientes del NEP identificó que muchos servicios no satisfacían las necesidades clave: servicios preventivos convenientes, referencias y conexiones a tratamiento de drogas y otros servicios, y asesoramiento y prueba del HIV en el lugar de atención; y llevó a crear esta serie inicial de servicios ofrecidos por la CHCV (27).

En enero de 1993, el programa de la CHCV comenzó con una camioneta de 18 pies y funcionaba 1 día a la semana. En 1994, la prestación de servicios -que incluía cuidado médico agudo, asesoramiento y prueba del HIV, y referencias a trabajadores sociales- se extendió a 2 días a la semana. La camioneta actual, con 2 salas de examen y 1 sala de asesoramiento, inició sus funciones en el verano de 1996; y el 1° de septiembre del mismo año, alcanzó su mayor capacidad. Además de servicios médicos y de HIV, se agregaron al programa un Director de Casos, un Coordinador del tratamiento de drogas y un trabajador comunitario. La prestación de servicios se expandió a 3 días y medio a la semana; actualmente, la CHCV opera 5 días a la semana.

Durante el transcurso de la aplicación integral, la CHCV expandió sus cuidados clínicos hasta incluir diagnóstico y tratamiento de tuberculosis y enfermedades de transmisión sexual. También se agregó un programa de vacunación para gripe, tétanos y neumococo. El personal también ofrece educación/asesoramiento de salud general y distribuye condones. Los pacientes, sin importar el estado de uso de drogas, pueden ser revisados por cualquier necesidad médica, de tratamiento por adicción a drogas o de servicios sociales. El cuidado clínico y los medicamentos donados están disponibles para aquellos clientes sin seguro médico, y son totalmente gratuitos. Todos los clientes reciben referencias adecuadas sobre servicios médicos y sociales que existen en su comunidad (28).

Los clientes de la CHCV incluyen una amplia gama de personas que están en extrema desventaja. El setenta por ciento de los clientes de la CHCV no tiene trabajo, el 35% está compuesto por usuarios "veteranos" o "novatos" de drogas inyectables. Los UDIs que utilizaron los servicios de la CHCV enfrentaban riesgos médicos y sociales particularmente altos. El veintisiete por ciento declaró haber comercializado sexo, el 26% había estado en prisión durante los 6 meses anteriores al uso de los servicios de la CHCV. Los UDIs que buscaron servicios médicos, registraron

Servicios de salud basados en el intercambio de material de inyección: impacto potencial sobre el departamento de emergencias

una media de 2,9 encuentros médicos con el personal de la CHCV durante el período de la encuesta.

Los UDIs de la cohorte CHEER mostraron una incidencia similarmente alta de trastornos y enfermedades infecciosas crónicas. Ciento catorce miembros de la cohorte CHEER declararon ser HIV positivo. Noventa y ocho de los que respondieron había recibido cuidado médico el año anterior debido a desórdenes psiquiátricos. Ciento dos de ellos, había recibido cuidado el año anterior debido a una enfermedad infecciosa; mientras que 148 de ellos, había recibido cuidado por enfermedad crónica.

A diferencia de muchas de las intervenciones en publicaciones relativas a la medicina de emergencia, la CHCV no está diseñada ni específicamente creada para reducir el uso del DE. El personal no asesora a los pacientes sobre el cuidado inapropiado del DE. El uso reducido del DE no es una meta principal del programa. No hemos conocido ningún caso en el que el personal del departamento de emergencia u otros proveedores hayan indicado a los pacientes que usen la CHCV en vez de buscar los servicios del DE. De hecho, el personal de la CHCV activamente envía a los pacientes (o directamente los transporta) al DE para la prestación de servicios que no puede ofrecer. Muchas de esas personas no se hubiesen presentado al DE si no fuese por su interacción clínica con el personal de la CHCV. En ningún momento, se desalentó al personal clínico para que envíe pacientes al DE. En ningún momento se instruyó al personal de manera tal que desalentara el uso del DE. Cuando el personal de la CHCV tenía capacidad limitada para ocuparse de trastornos emergentes menores, algunos miembros del personal afirman que los traslados de la CHCV al DE eran particularmente comunes antes de su aplicación integral.

El personal, sin embargo, sí ofrece muchos servicios que los mismos departamentos de emergencia consideran inapropiados para el DE. Dichos servicios incluyen: manejo de casos de cuidado intensivo y referencias sobre tratamiento de drogas, cuidado de heridas menores, reabastecimiento de medicamentos, y tratamiento para problemas de cuidado básico de rutina, como manejo del asma crónico e hipertensión. Los miembros del personal también hacen y coordinan citas de seguimiento en lugares clínicos locales.

Resultado de las Mediciones

El resultado principal de la medición de mayor interés en este estudio, es la cantidad y la frecuencia de entrevistas del paciente con el DE, registrados durante un período de 3 años entre el 1° de enero de

1996 y el 31 de diciembre de 1998. El período entre enero y septiembre de 1996 es la fase de pre-intervención y sirve como referencia para uso del DE. El 1 de septiembre de 1996, cuando el programa CHCV se tornó completamente operativo, marca el comienzo de la fase de intervención comparando el uso del DE entre aquellos que utilizaron y los que no utilizaron el CHCV.

Se realizó entonces una comparación anterior y posterior en la cual las visitas al DE durante la fase de pre-intervención fueron comparadas con las visitas durante los 27 meses subsiguientes (fase de intervención). Para el análisis de sensibilidad el análisis previo y posterior fue conducido usando los primeros y últimos cortes para definir la intervención. El uso de los últimos cortes (cualquier punto hasta el 1° de enero de 1997) produjo similares resultados estimados sobre los efectos del programa. El uso de cortes con anterioridad al 1° de julio de 1996 produce menores puntos de estimación, con puntos de estimación más amplios dado el corto intervalo de los datos de preintervención. Los cambios en el uso del DE son comparados entre los encuestados que habían usado y los que no, el CHCV. Nuestro modelo estadístico se utiliza para estimar el impacto proporcional del uso de CHCV en rangos de uso del DE.

Análisis Estadístico

El uso del DE es un evento esporádico y poco común influenciado por muchas características particulares, preferencias y circunstancias que son inobservables por los clínicos e investigadores. Puesto que los pacientes de áreas de rápido acceso al CHCV son auto-seleccionados dentro de los servicios, el uso de la CHCV puede estar relacionado con características no observadas que también están ligadas con el uso del DE.

Para minimizar el impacto de esa heterogeneidad no observada, usamos el modelo Poisson, de rango de llegada de efecto fijo.

Esta aproximación hace suponer que cada individuo tiene características no observadas, actitudes, circunstancias que probablemente influyan en el uso del DE. Se encontró que esos modelos son apropiados para el uso del DE y para otros análisis que involucran entrevistas médicas (19,29).

La experiencia en otras aplicaciones indica que la diferencia de visitas al DE de todas las categorías de individuos puede resultar muy alta cuando se la compara con el escaso número de visitas en la misma muestra. Se tiene en cuenta la posibilidad de semejan-

te dispersión mediante el uso de especificación binaria negativa. Estas especificaciones fueron programadas dentro del paquete de software STATA (versión 6.0; Stata Corp. College Station, Tex).

Los coeficientes estimados por el modelo de regresión binaria negativa son entonces convertidos en porcentajes estimados de incidencia (IRRs) asociados con el uso de la CHCV. Un IRR menor que 1:0 indica que el uso de la CHCV redujo el promedio estimado del uso del DE.

Esta especificación de efecto fijo efectivamente proporciona una comparación previa y posterior de los promedios de arribo al DE. Se estima que el uso de la CHCV reduce el uso del DE si los pacientes que usan CHCV mostraron una considerable merma en el uso previo y posterior del DE, en comparación con el grupo que no utiliza CHCV. Puesto que los individuos se controlan a sí mismos, esta especificación también facilita un análisis subgrupal en poblaciones específicas de significativa importancia tanto clínicamente o por el sistema de salud al que pertenecen.

Resultados

La figura 1 muestra los patrones de visitas mensuales de pacientes CHCV. Las visitas de los pacientes aumentaron más del doble luego de la aplicación total del CHCV. (La caída pronunciada y transitoria durante finales de 1997 reflejó el vuelco en dos posiciones clave). La aplicación de escala completa aumentó sustancialmente el volumen y la accesibilidad a los servicios a pacientes.

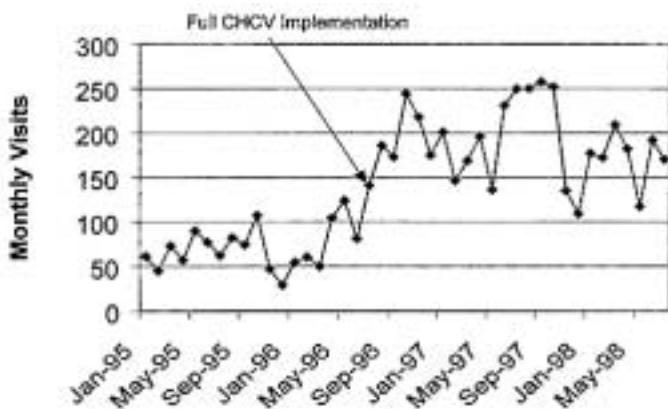


FIGURE 1. Monthly CHCV service use.

La tabla 1 exhibe las características básicas y demográficas de los participantes en el estudio. De los 372 UDIs fuera de tratamiento, 117 (31%) pudieron ser identificados con números de pacientes registrados dentro de la base de datos clínicos del CHCV. Los 256 restantes no poseían registro alguno de uso de CHCV.

Los pacientes CHCV realizan visitas al DE más frecuentemente, son más propensos al uso de NEP, y tienen menos probabilidades de ser blancos. No obstante, en los dos grupos las características socio demográficas, el estado de salud y las conductas con respecto al uso de drogas son similares.

La tabla 2 describe el uso total del DE durante los tres años del estudio. Como se ha visto, los usuarios de CHCV realizaron menos visitas, pero más por persona, que los no usuarios de CHCV.

La figura 2 exhibe el promedio de utilización del DE por parte de los usuarios y los no usuarios de CHCV dentro de la cohorte CHEER.

La línea tope muestra el uso del DE por paciente por año entre los pacientes CHCV. La línea inferior corresponde a los participantes del estudio que no usaron los servicios CHCV. Todos los gráficos se reportan en unidades de visitas por paciente/año. Puesto que el uso del DE es relativamente poco frecuente, nivelamos los gráficos usando un término medio móvil de 3 meses para destacar los cambios en la utilización por parte de los dos grupos.

En todo el período del estudio, los usuarios CHCV hicieron visitas más frecuentes al DE. Las disparidades en el uso durante la pre-implementación fueron especialmente remarcadas. Sin embargo, el uso del DE por parte de los pacientes CHCV llegó al tope en febrero de 1996, y luego alcanzaron un promedio de más de una visita por persona/año durante la primavera y a comienzos del verano de 1996. El uso del DE disminuyó notablemente a fines del verano de 1996, coincidiendo con la plena aplicación de CHCV. Como se mostró, el grupo de no usuarios exhibió un incremento en el uso del DE durante 1996 y 1997, decreciendo levemente el uso luego del primer trimestre de 1998.

La tabla 3 muestra la proporción porcentual asociada al CHCV. La primera línea de valores indica el efecto estimado del programa para la cohorte CHEER completa. Como se ha visto, el CHCV ha sido asociado con IRR estadísticamente significativo por debajo de 1.0, indicando una reducción en el promedio del uso del DE. Las disminuciones se expresaron especialmente en el proveedor local dominante, Yale-New Haven Hospital Emergency Department, durante el tiempo del estudio.

Servicios de salud basados en el intercambio de material de inyección: impacto potencial sobre el departamento de emergencias

Table 1. Comparison of CHCV and Non-CHCV Users Among Out-of-Treatment Injection Drug Users

Variable	CHCV Users (n = 117)	Non-CHCV Users (n = 256)
Demographics		
African American*, n (%)	55 (47)	85 (33)
Hispanic, n (%)	25 (21)	34 (13)
White ¹ , n (%)	37 (32)	128 (50)
Male, n (%)	82 (70)	159 (62)
Has health insurance, n (%)	90 (77)	173 (68)
Mean age, y	39.80	40.05
Health status		
Self-reported HIV-positive (348 valid responses), n (%)	39 (35)	75 (32)
Self-reported previous diagnosed mental condition, n (%)	54 (47)	111 (44)
Self-reported previous diagnosed depression, n (%)	49 (42)	104 (41)
Self-reported previous post-traumatic stress disorder*, n (%)	5 (4)	29 (11)
Self-reported previous suicide attempt, n (%)	11 (9)	27 (11)
Self-reported chronic medical condition, n (%)	83 (71)	174 (69)
Mean 1996/98 ED visits ² , n	1.96	1.25
At least 1 ED visit in 1996, 1997, or 1998 ¹ , n (%)	70 (59)	116 (46)
Self-reported previous bacterial infection, n (%)	61 (52)	124 (48)
Drug use status		
NEP is primary source of sterile needles ¹ , n (%)	71 (61)	95 (37)
Self-reported crack use in past 30 d, n (%)	57 (49)	121 (47)
Self-reported previously diagnosed alcoholism, n (%)	13 (11)	36 (14)
Self-reported prison incarceration in prior 6 mo, n (%)	30 (26)	47 (18)

* P < .05.

¹ P < .001.

² P < .01.

Group differences tested with Fisher Exact Test. CHCV, Community Health Care Van; ED, emergency department.

Table 2. 1996-98 Emergency Department Utilization Among CHCV Users and CHCV Non-Users Among CHEER Respondents

Number of ED Visits	CHCV Users (n = 117), n (%)	Non-CHCV Users (n = 256), n (%)
0	47 (40)	140 (55)
1	20 (17)	49 (19)
2	17 (15)	18 (7)
3	16 (14)	23 (9)
4	4 (3)	6 (2)
5-9	9 (9)	17 (7)
10+	4 (4)	3 (1)
Total visits	229	319
Visits/person-year	0.65	0.415

CHCV, Community Health Care Van; CHEER, Community, Health Education, Evaluation and Research; ED, emergency department.

Más abajo se pueden apreciar cálculos comparables, estimados por subgrupos clínicos y según el plan, específicos. Las reducciones en el conjunto del uso del DE fueron mayores y estadísticamente significativas (P < .05) para 5 de los 10 subgrupos examinados. Hispánicos/Latinos indicaron la reducción más sustancial en el uso del DE. La reducción en el uso del DE en Yale-New-Haven fue especialmente amplia y estadísticamente significativa para la mayoría de los subgrupos examinados.

La condición de la póliza apareció como un factor menor en los pacientes a la hora de requerir los cuidados del DE. Los del grupo CHEER, quienes habían usado recientemente los servicios del DE, sólo el 3 por ciento citaron falta de cobertura como un factor en el uso de ese servicio. Un 16% reportó que frecuentaba el DE porque otros suministradores estaban cerrados cuando necesitaban la asistencia. En contraste, el 66% de los pacientes, reportaron que usaron el DE porque estaban demasiado débiles o dañados y creían que necesitaban urgente atención.

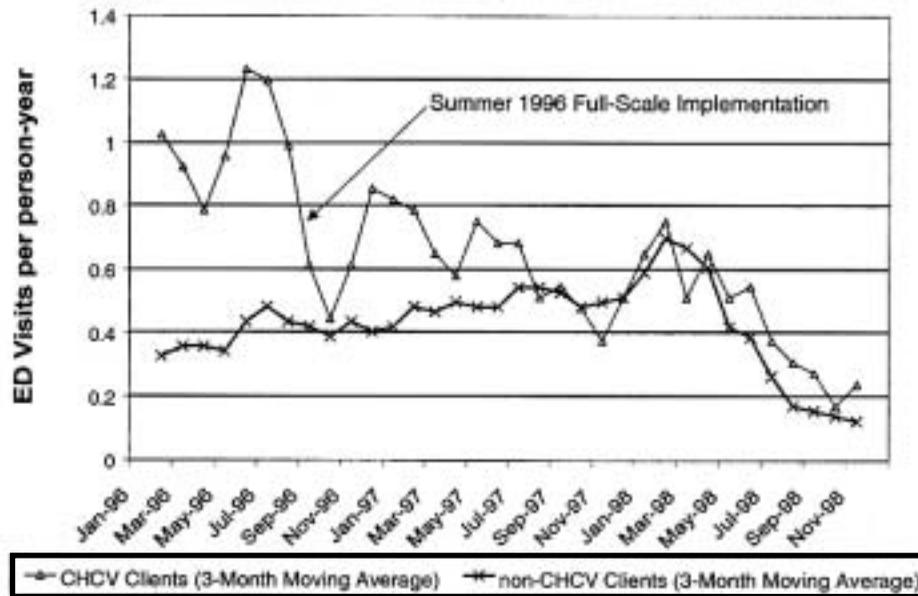


FIGURE 2. The CHCV and emergency department use.

Debate y Conclusiones

Este estudio demuestra que la implementación a pleno por parte de la camioneta de Cuidados de la Salud de la comunidad de New Haven, se asoció con más de un 20% de merma en las visitas de emergencia departamentales. La mayor parte de esta reducción se concentró en el hospital Yale-New Haven, el más importante servicio médico para emergencias. Las reducciones aparecieron ampliamente distribuidas en-

tre los subgrupos examinados, aunque los cambios más notorios se registraron entre los hombres UDIs hispanos, HIV negativos, y aquellos con enfermedad mental coexistente.

La disminución en el uso del DE fue especialmente significativa porque la CHCV no fue especialmente diseñada o pensada para obtener este resultado. La disminución en la utilización del DE aparece como resultado indirecto de otros esfuerzos de la CHCV para mejorar el estado de salud de los pacientes y para

Table 3. CHCV-related Reduction in ED Use for Full-sample and Selected Subgroups 1996–1998

	Incidence Rate Ratio in Total ED Use (95% CI)	Incidence Rate Ratio for YNHH ED (95% CI)
Full sample, n = 373	0.79* (0.66 to 0.95)	0.57 [†] (0.46 to 0.70)
Subgroup analysis		
Non-Hispanic White, n = 165	0.71 [‡] (0.48 to 1.04)	0.57 [†] (0.35 to 0.93)
African American, n = 140	0.94 (0.72 to 1.2)	0.55 [†] (0.40 to 0.75)
Hispanic, n = 59	0.65 [§] (0.47 to 0.90)	0.54 [†] (0.38 to 0.77)
Male, n = 241	0.79* (0.64 to 0.98)	0.65 [†] (0.50 to 0.85)
Women, n = 132	0.80 (0.57 to 1.11)	0.39 [†] (0.26 to 0.59)
Self-reported HIV-positive, n = 114	0.80 (0.60 to 1.10)	0.65* (0.45 to 0.92)
HIV-negative or unknown, n = 259	0.79* (0.63 to 0.98)	0.53 [†] (0.40 to 0.69)
Health insured, n = 263	0.79* (0.65 to 0.97)	0.54 [†] (0.43 to 0.69)
Uninsured, n = 92	0.80 (0.53 to 1.19)	0.68 (0.42 to 1.1)
Self-reported mental illness, n = 165	0.75* (0.60 to 0.94)	0.54 [†] (0.42 to 0.71)
No self-reported mental health problems, n = 205	0.88 (0.64 to 1.20)	0.61 [‡] (0.42 to 0.88)

* P < .05.

[†] P < .001.

[‡] P < .10.

[§] P < .01.

ED, emergency department; YNHH, Yale-New Haven Hospital.

emplear el manejo del caso y el alcance para mejorar la continuidad de la atención.

La falta de seguimiento y manejo del caso ha sido identificada como un factor de riesgo de las visitas a repetición al DE y por el uso de medicamentos que podría haber sido evitado.

Diversas variables que podrían haberse considerado a priori como importantes demostraron no estar relacionadas con los efectos del programa estimados. Los puntos estimados no difirieron en forma notable (en magnitud o datos estadísticos significativos) por los que reportaron personalmente el estado de su serología HIV. Aunque los individuos infectados con HIV tienen necesidades de atención médica más complejas que podrían requerir atención de emergencia, ellos también tienen acceso a servicios médicos y sociales especializados que podrían reducir la necesidad de atención de emergencia. Las personas infectadas con HIV dentro de nuestra cohorte tuvieron más posibilidades de acceder a seguros de salud y menos obstáculos para recibir atención en los sitios específicos de la comunidad.

Los beneficios de CHCV para reducir el uso del DE aparecieron, sorpresivamente, no relacionados a los seguros de salud. De acuerdo con el estudio adicional de respuesta de la cohorte de CHCV, casi cerca de las tres cuartas partes reportaron alguna forma de cobertura médica, generalmente *Medicaid* u otros recursos públicos. Los puntos de estimación de los asegurados y los no asegurados fueron bastante similares. Otras respuestas también indicaron que el seguro era un factor poco importante en la decisión de los pacientes al requerir la atención del DE.

Ya que la CHCV opera cooperativamente con el Programa de Intercambio de agujas/jeringas de New Haven, es accesible y conveniente para muchos de los usuarios de drogas inyectables, que usan los servicios relacionados. Todos los servicios de la CHCV se proveen sin cargo, eliminando los obstáculos financieros para el uso de los servicios de salud. Porque la CHCV no persigue reembolso público o privado por los servicios específicos, estos servicios pueden abolir otros obstáculos administrativos que bloquean el uso de los servicios médicos. Por ejemplo, los pacientes no necesitan aportar identificación personal o documentación para verificar la póliza de cobertura. Esto puede eliminar la barrera de acceso a los inmigrantes indocumentados y a otras personas vinculadas a conductas ilegales o furtivas. En armonía con el mensaje de reducción de daños impartido por NEP, los miembros del staff de la CHCV procuran brindar servicios médicos que contengan al paciente sin juzgarlo, lo que también resulta atractivo para los usuarios de drogas.

Limitaciones del estudio

Este estudio tiene varias limitaciones importantes que deben ser consideradas al evaluar los presentes hallazgos. La validez interna más importante proviene de la propia selección del paciente al atenderse en la CHCV. En la dependencia que tienen respecto de los servicios de salud ambulantes, los clientes de CHCV pueden tener diferentes demandas sobre los servicios de salud de las detectadas entre otros UDIs de New Haven. Los clientes de CHCV pueden también tener morbilidades asociadas al incremento del uso del DE. Realmente, en la línea de referencia, los clientes de CHCV demuestran un uso mayor del DE que el hallado entre otros miembros de la cohorte CHEER. Algunos miembros del staff de CHCV sugieren que las disparidades de base en el uso del DE reflejan la política de la CHCV para referir o transportar pacientes emergentes al DE.

Los clientes de CHCV pueden también haber sido de alguna manera un grupo fiel al sistema. Con anterioridad a la aplicación de CHCV en su totalidad, los clientes de CHCV promediaron un 0.27 de visitas al ED por año, requiriendo admisión para internación hospitalaria, en comparación con un promedio de 0.127 de visitas de ese tipo entre el grupo no cliente de CHCV, en la cohorte CHEER ($x^2_2 = 14.6$; $P < .001$).

El reclutamiento de un grupo de no clientes CHCV que realizamos para comparar, nos permite examinar algunos de estos temas. Nuestra metodología de efecto fijo evita la polarización de los pacientes fijos, características que están correlacionadas con el uso tanto del DE como del CHCV. No obstante, si fuera probable que los pacientes de CHCV hubieran experimentado las condiciones eventuales que ocasionó el uso del DE al comienzo del estudio, nuestro diseño previo y posterior podría reafirmar el impacto de la CHCV. No podemos descartar esta posibilidad, pero conocemos la ausencia de indicación de esas pautas en nuestra población de pacientes CHCV.

A causa de que la intervención no fue específicamente diseñada para prevenir el uso del DE no sabemos cuales componentes del CHCV fueron más efectivos para reducir el uso del DE. Tampoco conocemos la naturaleza o la apropiación médica de las visitas marginales al DE que fueron aparentemente impedidas por la intervención del CHCV.

Como ocurre en muchos estudios con individuos involucrados en conductas furtivas, nuestra cohorte de UDIs es una muestra de propia selección entre de una población más extensa y encubierta (31). Aunque no se conoce el número de usuarios de drogas activos,

los datos existentes sugieren que la cohorte de CHEER puede incluir un 20% de UDIs activos (24). Bajo estrictas condiciones asumidas, nuestra técnica de muestreo por cadena de referencia generará un modelo representativo del total de la población (26). Si estas hipótesis fallan, los efectos del tratamiento dentro de la cohorte CHEER pueden no representar el probable impacto de los servicios para el total de la población de UDIs de New Haven. El diseño pre-post está diseñado para minimizar las tendencias resultantes. Como en cualquier estudio de población furtiva, es difícil evaluar la magnitud de estos temas.

Los efectos de entrecruzamiento también pueden influir en nuestras estimaciones sobre los efectos del tratamiento CHCV. Dentro del grupo de comparación de 256 hombres y mujeres con uso del CHCV no documentado, 31 de los encuestados reportaron algún tipo de uso de los servicios CHCV. Estos encuestados pueden haber usado el CHCV para recibir condones en forma gratuita u otros servicios de menor nivel que no requerían entrevistas médicas explícitas. Los pacientes pueden también haber recibido otros servicios más complejos bajo un seudónimo, o bien pueden haberse rehusado a proporcionar información sobre su identidad para el enlace de datos. Para escrutar la última posibilidad mencionada, el staff del estudio comparó el reporte espontáneo del uso del DE con los archivos de datos de los DE de dos servicios de salud. No se encontró evidencia discernible sobre la tendencia resultante.

La amenaza más seria para la generalización proviene de la naturaleza inusual del CHCV y del entorno local en el cual la intervención fue realizada. El entorno administrativo, clínico y político de la aplicación del CHCV puede resultar más favorable que los de otras comunidades. Ha quedado demostrada la importancia de estos temas por muchas intervenciones y buenas prácticas experimentales que han comprobado la dificultad de repetir la experiencia en el área del cuidado prenatal o la educación preescolar (32).

Aunque el CHCV constituye un tipo de cuidado primario con unidades de costo modestas, está asociado a muchos hospitales escuela con grandes recursos para el tratamiento de abuso de sustancias y la atención del HIV/sida. Muchos pacientes de CHCV ya han tomado contacto con los dos hospitales más importantes de la ciudad. Entre los investigadores asociados al CHCV están incluidos el Director de la clínica de HIV Nathan Smith del hospital Yale New Haven, y otros investigadores con responsabilidades directas sobre la atención clínica del sida. La ciudad de New Haven ofrece también un entorno favorable para el desarrollo de los servicios del CHCV. El

intercambio de agujas en la ciudad se implementa con la estrecha cooperación del servicio social y las instituciones que resguardan el orden y el cumplimiento de las leyes. Más aún, el Hospital de Yale-New Haven y el Hospital de San Rafael han implementado otra unidad móvil base de intervención para mamografías y cuidado prenatal (33).

A pesar de estas características particulares de New Haven, muchas ciudades proporcionan intercambio de jeringas y por otra parte, proveen un entorno de contención para intervenciones clínicas al servicio de los UDIs. Aunque la implementación del programa debe compatibilizar con zonas específicas, creemos que las clínicas de salud móviles resultan auspiciosas en diversos contextos al ponerse al servicio de los individuos más necesitados.

Comentario

Dado que los UDIs tienen frecuentemente conductas dañinas e incurren en la ilegalidad, los ciudadanos y los gestores de los planes de acción podrían suponer que las intervenciones al servicio de este tipo de población no surten efecto. Aún así, la prevención bien aplicada y los servicios de salud han demostrado ser efectivos y beneficiosos en distintos ámbitos. El presente estudio indica que los servicios primarios de atención de la salud pueden reducir el uso del DE, y esto significa un efecto beneficioso tanto para la gestión de los planes de acción como para la clínica médica.

Estos hallazgos ilustran importantes deficiencias en los sistemas de salud existentes. Los cuidados primarios con base en las calles serían menos necesarios si los grupos de alto riesgo recibieran el cuidado y la contención necesarios en los ámbitos tradicionales. Muchos de los UDIs son ex convictos, algunos cumpliendo *probation* o en libertad condicional (34). Otros han recaído luego de una internación por adicción o de recibir tratamiento como pacientes ambulatorios. Algunos además padecen enfermedades mentales severas y requieren cuidados especiales. El incremento en el acceso a los servicios tradicionales de salud, manejo de casos, planes accesibles y otros servicios, disminuirían la necesidad de los servicios en las calles que funcionan como recurso momentáneo para hombres y mujeres que carecen de acceso a una atención médica adecuada. El presente estudio sugiere que, hasta que esos servicios se desarrollen completamente, el intercambio de agujas ligado a los servicios de atención primaria de la salud están en condiciones de reducir significativamente la depen-

Servicios de salud basados en el intercambio de material de inyección: impacto potencial sobre el departamento de emergencias

dencia, costosa y menos conveniente, de los UDIs, hacia el DE.

Esta Investigación fue financiada por el National Institute on Drug Abuse (R01-DA 10186. Investigador Principal Frederick L. Altice).

Agradecemos a Gerald Friedland, David Meltzer, Liza Metsch, y Kenneth Warner por la utilidad de sus comentarios.

Referencias

1. Watters J, Estilo M, Clark G, Lorvick J. Syringe and needle exchange as HIV/AIDS prevention for injection drug users. *JAMA*. 1994;271:115-29.
2. Kaplan EH, Heimer R. Circulation theory of needle exchange. *AIDS*. 1994;8:567-74.
3. Secretary Shalala Backs Needle-Exchange Program. *Wall Street Journal*. April 21, 1998:A10.
4. Heimer R. Can syringe exchange serve as a conduit to substance abuse treatment? *J Subst Abuse Treat*. 1998; 15: 183-91.
5. Watters J. Impact of HIV risk and infection and the role of prevention services. *J Subst Abuse Treat*. 1996;13:375-85.
6. McGeary KA, French MT. Illicit drug use and emergency room utilization. *Health Serv Res*. 2000;35: 153-69.
7. French MT, McGeary KA, Chitwood DD, McCoy CB. Chronic illicit drug use, health services utilization and the cost of medical care. *Soc Sci Med*. 2000;50: 1703-13.
8. Thompson AB, Blankenship KM, Selwyn PA, et al. Evaluation of an innovative program to address the health and social service needs of drug-using women with or at risk for HIV infection. *J Community Health*. 1998;23:419-40.
9. Baker LC, Baker LS. Excess cost of emergency department visits for nonurgent care. *Health Aff (Millwood)*. 1994;13: 162-71.
10. Markson LE, Houchens R, Fanning TR, Turner BJ. Repeated emergency department use by HIV-infected persons: effect of clinic accessibility and expertise in HIV care. *J Acquir Immune Def-c Syndr Hum Retrovirol*. 1998;17:35-41.
11. Williams R. Distribution of emergency department costs. *Ann Emerg Med*. 1996;28:671-6.
12. Williams R. The costs of visits to emergency departments. *N Engl J Med*. 1996;334:642-6.
13. Padgett D, Brodsky B. Psychosocial factors influencing non-urgent use of the emergency room: a review of the literature and recommendations for research and improved service delivery. *Soc Sci Med*. 1992;35:1189-97.
14. Malone RE. Whither the almshouse? Overutilization of the emergency department. *J Health Polit Policy Law*. 1998;23: 795-832.
15. Padgett D, Struening E, Andrews H, Pittman J. Predictors of emergency room use by homeless adults in New York City: the influence of predisposing, enabling and need factors. *Soc Sci Med*. 1995;41:547-56.
16. Padgett D, Struening E. Influence of substance abuse and mental disorders on emergency room use by homeless adults. *Hosp Community Psychiatry*. 1991;42:834-8.
17. Marx R, Chang S, Park M, Katz M. Reducing financial barriers to HIV-related medical care: does the Ryan White CARE Act make a difference. *AIDS Care*. 1998;10:611-6.
18. Fleishman J, Hsia D, Hellinger F. Correlates of medical service utilization among people with HIV infection. *Health Serv Res*. 1994;29:523-5.
19. Mauskopf J, Turner BJ, Markson LE, Houchens RL, Fanning TR, McKee L. Patterns of ambulatory care for AIDS patients, and association with emergency room use. *Health Serv Res*. 1994 29: 489-510.
20. Weissman JS, Gatsonis C, Epstein AM. Rates of avoidable hospitalization by insurance status in Massachusetts and Maryland. *JAMA*. 1992;268:2388-94.
21. Chitwood D, McBride D, French M, Comerford M. Health care need and utilization: a preliminary comparison of injection drug users, other illicit drug users, and nonusers. *Subst Use Misuse*. 1999; 34:727-46.
22. Friedland G, Selwyn P. Infections in drug users. In: Fauci A, Isselbacher K, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw Hill; 1998.
23. Levine D, Sobel J. *Infections in Intravenous Drug Abusers*. New York: Oxford University Press; 1991.
24. Kaplan EH, Soloshatz D. How many drug injectors are there in New Haven? Answers from AIDS data. *Mathematical and Computer Modelling*. 1993; 17: 109-15.
25. Kaplan E, Heimer R. HIV prevalence among intravenous drug users: model-based estimates from New Haven's legal needle exchange. *J Acquir Immune Def-c Syndr*. 1994;5: 163-9.
26. Heckathorn D. Respondent-driven sampling: a new approach to the study of hidden populations. *Soc Probl*. 1997 44:174-99.
27. Heimer R, Kaplan EH, O'Keefe E, Khoshnood K, Altice F. Three years of needle exchange in New Haven. *Aids Public Policy J*. 1994;9:59-74.
28. Altice FK, Khoshnood K, Blankenship KM, Lambert MP, Selwyn PA. Needle Exchange-Based Health Services as a Comprehensive Community Prevention Program. Presented at the International Conference on AIDS 1995.
29. Cameron AC, Trivedi PK. *Regression Analysis of Count Data*. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 1998.
30. Stein MD, O'Sullivan PS, Ellis P, Pemm H, Wartenberg A. Utilization of medical services by drug abusers in detoxification. *J Subst Abuse*. 1993;5: 157-93.
31. Lambert E. *The Collection and Interpretation of Data from Hidden Populations*. NIDA Research Monograph. Rockville, Md: United States Department of Health and Human Services; 1990.
32. Currie J. *Welfare and the Wellbeing of Children*. Harwood Academic; 1995.
33. Reguero W, Crane M. Project MotherCare: one hospital's response to the high pre-natal death rate in New Haven, CT. *Public Health Rep*. 1994: 109:647-52.
34. Pollack H, Khoshnood K, Altice F. Health care delivery strategies for criminal offenders. *J Health Care Finance*. 1999;26:63-77.

.....

Summary

OBJECTIVE: To examine the impact of the New Haven Community Health Care Van (CHCV), a mobile needle exchange-based health care delivery system, in reducing emergency department (ED) use among out-of-treatment injection drug users (IDUs) between January 1, 1996 and December 31, 1998.

DESIGN: A pre-post comparison of ED utilization was performed using linked medical records from New Haven's only two emergency departments. Fixed-effect negative binomial regression analysis was used to explore the impact of the CHCV on ED use within a longitudinal cohort.

SETTING: Mobile health clinic in New Haven, Conn.

PARTICIPANTS: Out-of-treatment IDUs.

INTERVENTION: Acute care, linkages to medical, drug treatment, and social services.

MEASUREMENTS AND MAIN RESULTS: Among 373 IDUs, 117 (31%) were CHCV clients, and 256 had not used CHCV services. At baseline, CHCV users were more frequent users of ED services ($P < .001$). After full-scale implementation, mean ED utilization declined among CHCV clients and increased within the non-CHCV group. CHCV use is associated with statistically significant reductions in ED use, with an incidence rate ratio (IRR) of 0.79 (95% confidence interval [95% CI], 0.66 to 0.95). Subgroup analyses demonstrated significant IRR reductions, notably among Hispanics (0.65; 95% CI, 0.47 to 0.90), men (0.79; 95% CI, 0.64 to 0.98), HIV-negative IDUs (0.79; 95% CI, 0.63 to 0.98), and those with mental illness (0.75; 95% CI, 0.60 to 0.94).

CONCLUSION: Needle exchange-based health care services can reduce ED utilization among high-risk injection drug users. Such services may have an important role within communities with high rates of drug use and HIV/AIDS.

Infección HIV en los adolescentes

Rosa Bologna*, **Alejandra Bordato‡**, **Débora Mecikovsky***,
Julia Redondo†, **Silvina Ruvinsky***

Resumen

La adolescencia es una etapa de la vida que se caracteriza por rápidos y múltiples cambios físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Es la época de la vida en que se adquiere la capacidad reproductiva, el pensamiento abstracto y la autonomía emocional de las figuras paternas, desarrollando su propia identidad.

La adolescencia es un período de especial riesgo de adquisición de la infección de HIV y el contacto heterosexual es el modo más frecuente de transmisión en los últimos años.

Los adolescentes infectados por vía perinatal presentan una enfermedad crónica, en algunos casos en estadios avanzados con retardo en el crecimiento y en el desarrollo. Es importante el abordaje del tema del diagnóstico de la enfermedad de base si aún no conocen su diagnóstico.

La atención del adolescente implica la formación de un vínculo que ayude al desarrollo del proyecto de vida personal.

En la atención debe identificarse la necesidad de tratamiento antirretroviral, el tratamiento y/o prevención de las infecciones oportunistas y especial asesoramiento para la prevención del embarazo y las enfermedades de transmisión sexual.

La atención de los adolescentes requiere un enfoque apropiado a la edad y la comprensión del impacto a largo plazo de la infección HIV.

Introducción

La adolescencia es una etapa de la vida que se caracteriza por rápidos y múltiples cambios en los aspectos físicos, psicológicos, sociales y espirituales. Es un momento del desarrollo y maduración comparable a los dos primeros años de vida en cuanto a la envergadura de los cambios que se producen en este período. En él se completa el crecimiento y desarrollo físico, se modifica la composición corporal que comprende el crecimiento del esqueleto y de los músculos y los cambios en la cantidad y la distribución de la grasa. También se produce el desarrollo del sistema cardiovascular y respiratorio, con incremento de la fuerza y resistencia, principalmente en el sexo masculino. Se produce el desarrollo gonadal, órganos reproductores y los caracteres sexuales secundarios (estadios de Tanner) (Tabla 1). Todo este proceso lleva a alcanzar la capacidad de reproducción, a adquirir el pensamiento abstracto y la autonomía emocional de las figuras paternas, desarrollando su propia identidad. Construye su propia escala de valores y en su proceso de búsqueda, ensaya múltiples roles que por momentos son conflictivos, hasta

lograr un nuevo equilibrio. La población de adolescentes con infección por HIV, presenta el proceso arriba descrito pero presenta, además, una enfermedad actualmente considerada crónica que requiere, por lo tanto, consideraciones especiales propias de los adolescentes con enfermedades crónicas. Ello implica tener especial cuidado en esta etapa en la adherencia al tratamiento, los problemas de autoestima, la posibilidad de lograr la autonomía y tener en cuenta que todos los aspectos mencionados en el desarrollo adolescente están fuertemente influidos por la enfermedad y el tratamiento.

La atención del adolescente implica la formación de un vínculo que ayude al desarrollo del proyecto de vida personal. Para ello es necesario empatía hacia el adolescente y una preparación científica que incluya el conocimiento de las etapas evolutivas normales. El tiempo de la consulta clínica es prolongado ya que es necesario lograr un clima de confianza y calidez, necesario para poner en práctica las estrategias adecuadas.

I. Epidemiología de la infección HIV en los adolescentes

Cuando analizamos los datos epidemiológicos a través de la información del Programa Nacional de SIDA, observamos que aproximadamente el 50% de los casos de sida se encuentra en las edades comprendidas entre los 25 y 34 años. Considerando la latencia de la enfermedad HIV, desde la infección a la aparición de los síntomas relacionados, la mayor parte de los pacientes se han infectado en la adolescencia.

En el grupo de notificaciones de mayores de 12 años se observa que la evolución de las vías de transmisión ha tenido diferente peso en cada sexo. En las mujeres existe una tendencia decreciente en el número de casos en drogadicción intravenosa y se van incrementando los casos por transmisión sexual (sexo no protegido). De esta manera el 80% de los nuevos casos diagnosticados de sida en el 2002 fue por transmisión sexual. En los hombres la transmisión sexual constituyó el 63%, mientras que la transmisión por drogadicción intravenosa significó el 21.5%

Tabla 1. Desarrollo del adolescente

	Edad 10-13 años	14-16 años	17 en adelante
Cambios físicos	Cambios puberales	Fin de los cambios puberales	Autocuidado
Madurez sexual	Estadio 1-2	Estadio 3-5	Estadio 5
Cambios emocionales	Humor cambiante. Sentimientos intensos. Bajo control de los impulsos. Exploración de roles.	Sensación de invulnerabilidad. Omnipotencia.	Mayor percepción de vulnerabilidad. Habilidad para considerar a los otros y suspender necesidades propias
Cambios cognitivos	Pensamiento concreto, literal. Baja habilidad para anticipar las consecuencias de sus actos.	Habilidad para conceptualizar ideales e imágenes abstractas tales como: amor, justicia, verdad, espiritualidad.	Pensamiento operatorio formal. Habilidad para aceptar compromisos y límites.
Familiares	Extrañamiento, desavenencia. Necesidad de privacidad	Mayores conflictos familiares. Desestimación de los valores parentales	Mejor comunicación. Mayor aceptación de los valores familiares.
Relación con pares	Mayor intensidad en la relación con el mismo sexo.	Mayor conformidad entre pares. Mayor relación con el sexo opuesto.	El grupo de pares va disminuyendo en importancia. Relaciones maduras e intensas

Situaciones especiales

Adolescentes infectados por vía perinatal

En este grupo de pacientes con infección prolongada, se encuentran niños con enfermedad avanzada, cuyo crecimiento y desarrollo puede estar gravemente afectado y el ingreso a la pubertad algo retrasado. Otros, sin embargo presentan maduración normal, pero pueden presentar trastornos emocionales y cognitivos preponderantes.

Es importante el abordaje del tema "**diagnóstico de la enfermedad de base**" si aún el niño no conoce su diagnóstico.

Es importante evaluar los desordenes emocionales como expresión del impacto ante pérdidas cercanas (padres, hermanos).

Adolescentes infectados a través de conductas de riesgo

La mayoría de los adolescentes que adquieren la infección en esta etapa lo hacen por contagio sexual. La "adicción" así también como el "sexo no protegido" incrementan el riesgo de infección. El deseo de explorar los límites de la emotividad, la necesidad de interpretar los nuevos papeles de "adulto", el deseo de aumentar la propia experiencia, las presiones de los compañeros, el deseo de "escapar", interviene en la decisión de consumir drogas. Por otro lado, la presencia de enfermedades de transmisión sexual con úlceras o soluciones de continuidad suelen estar presentes.

Adolescentes homosexuales/ bisexuales

Es importante aconsejarlos sobre los factores de riesgo para la prevención de enfermedades de transmisión sexual.

En estos pacientes considerar screening de enfermedades de transmisión sexual en forma regular; pensar en: papilomavirus, Hepatitis A, parásitos intestinales y sífilis.

Adolescentes que consumen drogas

Considerar el alcohol y la marihuana, no tanto como un factor de transmisión directa, sino como favorecedores de conductas sexuales de alto riesgo, de problemas de escolaridad y de relación interpersonal.

En estos casos el médico a cargo de estos pacientes debe estar familiarizado con la detección del uso de drogas y tener la posibilidad de derivar al adolescente a lugares adecuados para su atención.

Prevenir interacciones medicamentosas con las drogas.

Considerar la presencia de hepatitis B y C y la necesidad de prevenir hepatitis A y B a través de la vacunación.

II. Manejo del adolescente con infección HIV

La complejidad e interacción de los procesos de desarrollo físico, cognitivo y psicosocial durante la adolescencia, requieren sensibilidad y destreza por parte del pediatra y la intervención de un mayor número de contactos interdisciplinarios que los que se requieren en cualquier otro modelo de atención.

En la evaluación inicial la historia, el examen físico, el laboratorio permiten identificar: la necesidad de tratamiento antirretroviral, enfermedades oportunistas: tratamiento y/o prevención, condiciones de co-morbilidad así como también predecir el pronóstico y establecer las medidas de soporte necesarias.

En la visita de un adolescente es fundamental generar una atmósfera de confianza. Permitir la adecuada interpretación de la patología presente, así como también la clarificación de conceptos, orientar las conductas sexuales, enseñar métodos protectivos, hablar de conductas de riesgo; no dejar de tratar temas como el uso de alcohol, droga o tabaco.

Evaluación inicial e intervalos

Examen médico	c/3 meses
evaluación de sistemas	c/3 meses
Inmunizaciones	inicial – anual
PAP	c/6 meses
Screening enfermedades de transmisión sexual	c/6 meses
PPD	c/12 meses
Laboratorio químico	c/3-6 meses
Hematología	c/3-6 meses
Recuento CD4/CD8	c/3-6 meses
Carga viral	c/3-6 meses
Serologías	
CMV	anual hasta que positiviza
Toxoplasmosis	anual hasta que positiviza
Hepatitis B,C	Inicial
VDRL	c/6meses

Tratamiento antirretroviral en adolescentes con infección HIV

La indicación del tratamiento debe considerar los síntomas clínicos, el recuento de CD4 y la carga viral (Tabla 2). Además deben considerarse otros factores no clínicos como el medio ambiente, la salud mental, el conocimiento del diagnóstico por parte del entorno.

En el seguimiento deben ser evaluados por lo menos cada 3 meses; considerar los signos y síntomas, las conductas de riesgo y las conductas psicosociales.

Inicio del tratamiento antirretroviral

El momento óptimo de inicio del tratamiento antirretroviral en pacientes asintomáticos, aún no ha sido claramente establecido.

El tratamiento deberá consensuarse entre el médico tratante y su paciente, es fundamental brindar la información necesaria sobre los beneficios y riesgo del tratamiento a instituir a fin de lograr la máxima adherencia al mismo.

Uno de los marcadores de mayor importancia para determinar el inicio del tratamiento es el recuento de CD4 teniendo menor implicancia en la decisión el nivel de carga viral.

¿Cuáles son los esquemas antirretrovirales recomendados para el inicio de tratamiento?

El esquema de inicio de tratamiento debe incluir: dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa (INTI) y un inhibidor no nucleósido (INNTI) o dos inhibidores nucleósidos asociados a un inhibidor de proteasa (IP) utilizando ritonavir como booster, o dos INTI asociados a nelfinavir (o indinavir).

La asociación de tres inhibidores nucleósidos de transcriptasa inversa (AZT+ 3TC+ abacavir) quedaría reservado a situaciones especiales (Tabla 3).

Tabla 2. Indicaciones para la iniciación de la terapia

Categoría clínica	CD4 cel/mm ³	Recomendación	Observaciones
Sintomático.	Cualquier valor.	Tratamiento.	
Asintomático.	< 250.	Tratamiento.	
	> 250 pero < 350.	Diferir Tratamiento.	Con carga viral > 100.000 cop/ml realizar controles de CD4 cada 2 meses o indicar tratamiento.
	> 350.	No Tratamiento.	Con carga viral > 100.000 cop/ml realizar controles de CD4 cada 2 meses.

A pesar que la historia natural de la infección HIV en la adolescencia está aún siendo definida, el curso de la enfermedad impresiona ser similar a la de los adultos.

Los estudios iniciales sugieren que el adolescente tiene mayor potencial de reconstitución inmune que el adulto como resultado de función tímica residual, lo cual haría necesario un tratamiento precoz efectivo.

Los profundos cambios anatómicos y fisiológicos afectan la distribución, el metabolismo y la excreción de las drogas. La actividad hormonal genera cambios en la composición corporal: las adolescentes desarrollan mayor masa corporal a expensas de la grasa, los adolescentes a expensas de tejido óseo y la masa muscular. Los efectos de estos cambios en la farmacocinética y farmacodinamia de las drogas no se conocen completamente.

Si el adolescente refiere que no está preparado para iniciar el tratamiento antirretroviral, el objetivo no debe ser cambiar su pensamiento, sino ayudarlo en el proceso de aceptación. Los adolescentes que inician el tratamiento deben ser evaluados por lo menos 15 días luego de iniciado el mismo a fin de evaluar la adherencia, toxicidad y dosificación. La evaluación de la adherencia al tratamiento debe ser realizada en todas las visitas de rutina.

Como guía general los adolescentes en estadio I, II o III de Tanner deben recibir dosis pediátricas, mientras que en los estadios Tanner IV o V, dosis de adultos.

Tabla 3. Esquemas antirretrovirales recomendados para el inicio de tratamiento

☞ 2 INTI + 1 INNTI ó 2 INTI + 1 IP asociado a ritonavir
Alternativo
☞ 2 INTI + nelfinavir ó indinavir
☞ 3 INTI
No recomendado
☞ 2 INTI
☞ Saquinavir caps. Duras + 2 INTI
☞ Todas las monoterapias
☞ d4T + AZT; ddC + ddI; ddC + d4T; ddC + 3TC
☞ d4t + ddI (sobre todo en la embarazada por riesgo de acidosis láctica).

Dada la ausencia de estudios comparativos que demuestren superioridad de una u otra combinación de IP con ritonavir en el tratamiento inicial, la elección del esquema debe realizarse tomando en cuenta cada situación en particular.

Las combinaciones posibles son:

- ☞ Lopinavir /ritonavir
- ☞ Saquinavir /ritonavir
- ☞ Indinavir/ ritonavir

La asociación de 3 inhibidores nucleósidos deberá utilizarse sólo en situaciones especiales: hepatopatía, interacciones farmacológicas, dificultades en la adherencia.

III. Prevención de infecciones

Las estrategias para disminuir la morbimortalidad asociada con las infecciones incluyen el tratamiento antirretroviral de alta eficacia temprano, la prevención a través de las profilaxis adecuadas y la inmunización. En las Tablas 4 y 5 se han resumido las situaciones de profilaxis primaria y secundaria más comunes.

Dentro de los cambios a remarcar en los últimos años, en la era de tratamiento de alta eficacia, debemos mencionar la posibilidad de suspender la profilaxis en aquellos pacientes con reconstitución inmunológica:

- ☞ Suspensión de profilaxis primaria para PCP y MAC cuando los CD4 se incrementaron a $> 200/\text{mm}^3$ VA y $\geq 100/\text{mm}^3$ VA respectivamente por ≥ 3 meses en respuesta a HAART.
- ☞ Suspensión de la profilaxis primaria para toxoplasmosis cuando el recuento de CD4 se incrementó a $> 200/\text{mm}^3$ por ≥ 3 meses en respuesta a HAART.
- ☞ Suspensión de la profilaxis secundaria para PCP cuando el recuento de CD4 se incrementó a $> 200/\text{mm}^3$ VA por ≥ 3 meses como consecuencia de HAART.
- ☞ Suspensión de la profilaxis secundaria para MAC diseminada cuando el recuento de CD4 se incrementó a $> 100/\text{mm}^3$ VA por ≥ 6 meses en respuesta a HAART, si se han completado 12 meses de terapia efectiva y no hay signos o síntomas atribuibles a MAC.
- ☞ Suspensión de la profilaxis secundaria para toxoplasmosis y criptococosis cuando el recuento de CD4 se incrementó a $> 200/\text{mm}^3$ VA y $100-200/\text{mm}^3$

VA respectivamente por ≥ 6 meses en respuesta a HAART; si han completado tratamiento efectivo y no hay signos o síntomas atribuibles a estos patógenos.

Imunizaciones en adolescentes con infección por HIV

La prevención mediante la inmunización es uno de los pilares básicos del manejo de los pacientes con infección HIV. Las inmunizaciones no aceleran la progresión de la inmunodeficiencia. Los títulos de anticuerpos post inmunización suelen ser de menor magnitud y duración respecto a la población general.

1. Hepatitis B

Aquellos niños que no hayan recibido previamente 3 dosis de vacuna, deben iniciar o completar la serie durante su adolescencia.

2. Doble bacteriana (dT)

Se recomiendan a los 16 años.

3. Triple viral (sarampión, rubéola, paperas)

Los adolescentes que hayan recibido única dosis a partir del año de edad, deben recibir una 2ª dosis no mas allá de los 11-12 años.

No administrarla en pacientes que presentan inmunodeficiencia grave (categoría 3 inmunológica).

4. Varicela

Sólo en los adolescentes asintomáticos sin historia previa de varicela, ni compromiso inmunológico (N1). A partir de los 13 años, deben recibir 2 dosis separadas por un mes.

5. Neumococo

Revacunación c/ 3 a 5 años con $\text{CD4} \approx 200 \text{ cel}/\text{mm}^3$.

6. Influenza

Vacunación anual.

7. Hepatitis A

Se recomienda en los pacientes con serología negativa, con 2 dosis de 1440 U con intervalo mínimo de 6 meses entre las mismas.

Infección HIV en los adolescentes

Tabla 4. Profilaxis primaria de las infecciones oportunistas en adultos y adolescentes con infección HIV

Patógeno	Indicación	Régimen preventivo 1a. elección	Régimen alternativo
I - Fuertemente recomendado			
<i>Pneumocystis jiroveci.</i>	CD4 < 200 VA o Candidiasis orofaríngea.	Trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) forte 1 comp. VO diario o TMP-SMZ simple 1 comp. VO diario.	Dapsona 50 mg c/12 hs VO o 100 mg c/24 hs o Dapsona 50 mg c/24 hs VO + Pirimetamina 50 mg VO + leucovorina 25 mg semanal o Dapsona 200 mg VO + Pirimetamina 75 mg VO + leucovorina 25 mg VO semanal o Pentamidina aerosolizada 300 mg mensual con nebulizador respigard o Atovaquona 1500 mg diario o TMS-SMZ forte 1 comp. Trisemanal.
<i>Mycobacterium</i> TBC Isoniacida sensible.	PPD ≥ 5 mm o contacto con TBC activa, independientemente de la PPD.	Descartada enfermedad: Isoniacida 300 mg VO + Piridoxina 50 mg VO diario por 9 meses; o isoniacida 900 mg VO + piridoxina 100 mg VO 2 veces por semana por 9 meses.	Rifampicina 600 mg VO diaria por 4 meses o Rifabutina 300 mg VO diaria por 4 meses o Pirazinamida 15-20 mg/k VO diaria + Rifampicina 600 mg VO diaria o Rifabutina 300 mg VO diaria 2 meses
Isoniacida resistente.	Simil anterior.	Descartada enfermedad: Rifampicina 600 mg VO diaria o Rifabutina 300 mg VO diaria 4 meses.	Pirazinamida 15-20 mg/k VO diaria + Rifampicina 600 mg VO diaria o + Rifabutina 300 mg VO diaria 2 meses.
Multiresistente. (Isoniacida + Rifampicina resistente).	Simil anterior.	Consulta con servicio de Infectología.	
<i>Toxoplasma gondii.</i>	IGG para toxoplasmosis positiva + CD4 < 100 VA.	TMP-SMZ forte 1 comp. VO diario.	TMP-SMZ simple 1 comp. VO diario o Dapsona 50 mg VO diario + Pirimetamina 50 mg VO semanal + Leucovorina 25 mg VO semanal o Dapsona 200 mg VO + Pirimetamina 75 mg VO + Leucovorina 25 mg VO semanal o Atovaquone 1500 mg VO diario con o sin Pirimetamina 25 mg VO diario + Leucovorina 10 mg VO diario.
<i>Mycobacterium Avium Complex.</i>	CD4 < 50 VA.	Azitromicina 1200 mg VO semanal o claritromicina 500 mg c/12 hs diario.	Rifabutina 300 mg VO diario o Azitromicina 1200 mg VO diario + Rifabutina 300 mg VO diario.
Varicela – Zoster (VZV).	Exposición a Varicela en pacientes sin historia previa, o con serología negativa.	Varicela - Zoster Inmunoglobulina (VZIG) 5 vials (1.25 ml c/uno) intramuscular administrada ≤ 96 horas post exposición, idealmente en ≤ 48 horas.	
II - Usualmente recomendado			
<i>Streptococo pneumoniae.</i>	CD4 ≥ 200 VA (con < CD4 también se indica con < respuesta).	Vacuna polisacáridos polivalente 0.5 ml intramuscular.	
Hepatitis B.	Todos los susceptibles.	Vacuna de Hepatitis B 3 dosis.	
Influenza.	Todos los pacientes (previo a la época de Influenza).	Vacuna inactivada 1 dosis 0.5 ml IM anual.	Oseltamivir 75 mg VO diario (Influenza A o B) o Rimantadina 100 mg VO c/12 hs o Amantadina 100 mg c/12 hs VO (Influenza A solamente).
Hepatitis A.	Todos los pacientes susceptibles con riesgo incrementado de Hep. A y serología negativa. Drogadicto IV. Homosexuales. Hemofílicos. Enf. Hepática crónica (B-C Hepatitis).	Vacuna de Hepatitis A 2 dosis.	
III - Evidencia de eficacia pero no indicada rutinariamente			
Bacterias.	Neutropenia.	Factor estimulante de colonias granulocíticas (G-CSF) 5-10 µg/k diario por 2-4 semanas.	

Tabla 4. Profilaxis primaria de las infecciones oportunistas en adultos y adolescentes con infección HIV (continuación)

Patógeno	Indicación	Régimen preventivo 1a. elección	Régimen alternativo
III - Evidencia de eficacia pero no indicada rutinariamente			
<i>Criptococo neoformans.</i>	CD4 < 50 VA.	Fluconazol 100-200 mg VO diario.	Itraconazol 200 mg VO diario.
<i>Histoplasma capsulatum.</i>	CD4 < 100 VA en área endémica.	Itraconazol 200 mg VO.	
<i>Citomegalovirus.</i>	CD4 < 50 VA + ATC para CMV+.	Ganciclovir 1 g c/8 hs VO diario.	

Tabla 5. Profilaxis secundaria de las infecciones oportunistas en adultos y adolescentes con infección HIV

Patógeno	Indicación	Régimen preventivo 1a. elección	Régimen alternativo
<i>Pneumocystis jiroveci.</i>	Neumonía previa por PC.P.	TMP-SMZ forte 1 comp. VO diario. TMP-SMZ simple 1 comp. VO diario.	Dapsona 50 mg VO c/12 hs diario o Dapsona 100 mg VO c/24 hs o Dapsona 50 mg VO diario + Pirimetamina 50 mg VO semanal + Leucovorina 25 mg VO semanal o Dapsona 200 mg VO + Pirimetamina 75 mg VO + Leucovorina 25 mg VO semanal Pentamidina aerosolizada 300 mg mensual con respigard nebulizador o Atovaquone 1500 mg VO diario o TMS-SMZ forte 1 comp. VO trisemanal.
<i>Toxoplasma gondii.</i>	Encefalitis toxoplasmática previa.	Sulfadiazina 500-1000 mg VO c/6 hs + Pirimetamina 25-50 mg VO c/24 hs + Leucovorina 10-25 mg VO c/24 hs (confiere protección para PCP y Toxo).	Clindamicina 300-450 mg c/6-8 hs VO + Pirimetamina 25-50 mg c/24 hs VO + Leucovorina 10-25 mg VO c/24 hs o Atovaquone 750 mg VO c/6-12 hs con o sin Pirimetamina 25 mg VO diaria + Leucovorina 10 mg VO diaria.
<i>Mycobacterium Avium Complex.</i>	Enf. diseminada documentada.	Claritromicina 500 mg c/12 hs VO + Etambutol 15 mg/k VO diario con o sin Rifabutina* 300 mg VO diario.	Azitromicina 500 VO diario + Etambutol 15 mg/k VO diario con o sin Rifabutina* 300 mg VO diario.
<i>Citomegalovirus.</i>	Enf. orgánica previa.	Ganciclovir 5-6 mg/k IV 5-7 días por semana o 1000 mg c/8 hs VO diario (Ganciclovir) o Foscarnet 90-120 mg/k IV diario o en caso de Retinitis: Ganciclovir en implantes de liberación cada 6-9 meses + Ganciclovir 1 a 1.5 g VO c/8 hs diario.	Cidofovir 5 mg/k IV semanal + Probenecial 2 g VO 3 horas previas a la dosis, seguido de 1 g VO 2 horas luego de la dosis y 1 gramo 8 horas luego de la dosis (total 4 g) o Fomivirsen 1 vial 330 µg intravitreo c/2-4 semanas o Valacyclovir 900 mg VO diario.
<i>Criptococcus neoformans.</i>	Enf. documentada.	Fluconazol 200 mg VO diario.	Anfotericina B 0.6-1 mg/k IV trisemanal Itraconazol 200 mg VO diario.
<i>Histoplasma capsulatum.</i>	Enf. documentada.	Itraconazol 200 mg c/12 hs diario.	Anfotericina B 1mg/k IV semanal.
<i>Coccidioides Inmitis.</i>	Enf. documentada.	Fluconazol 400 mg VO diario.	Anfotericina B 1mg/k IV semanal. Itraconazol 200 mg c/12 hs VO diario.
<i>Saimonella no tiphy.</i>	Bacteriemia.	Ciprofloxacina 500 mg VO c/12 hs diario por ≥ 2 meses.	Otro ATB activo para salmonella.

Recomendado sólo si los episodios posteriores son frecuentes o graves

H. simple.	Recurrencias frecuentes o severas.	Acyclovir 200 mg VO c/8 hs diario o Acyclovir 400 mg VO c/12 hs diario o Famciclovir 250 mg VO c/12 hs diario.	Valacyclovir 500 mg c/12 hs VO diario.
Candida (orofaríngea o vaginal).	Recurrencias frecuentes o severas.	Fluconazol 100-200 mg VO diario.	Itraconazol 200 mg VO diario.
Candida (esofágica).	Recurrencias frecuentes o severas.	Fluconazol 100-200 mg VO diario.	Itraconazol 200 mg VO diario.
Isosporidiasis.	Enf. previa.	TMP-SMZ 5 mg/k/día o TMP-SMZ. 10 mg/k/día trisemanal.	Pirimetamina 1 mg/k/día (máx 25 mg) + Ac. Folinico o Pirimetamina + Sulfadoxilo (no disponible en nuestro país) 1 vez por semana.

*Rifabutina no hay en el país.

Bibliografía consultada

OPS. Promoción del crecimiento y desarrollo integral de niños y adolescentes. Módulos de aprendizaje. Washington DC. 1999.

Pediatric and Adolescent Guidelines. Updated April 2002 HIV Clinical resource. New York State Department of Health AIDS Institute.

Sicving R, Oliphant I, Blum R. Comportamiento y salud sexual en la adolescencia. *Pediatrics In Review* 2003; Vol 24 (7): 267-276.

Casullo MM. Adolescentes en riesgo. En: *Adolescentes en riesgo, identificación y orientación psicológica*. 1° edición. Editorial Paidós, 1998. Pág. 13-25.

Zamorano LE. El diagnóstico psicopatológico y los trastornos mentales en la adolescencia. En *Introducción a la psiquiatría*. 1° edición. Editorial Manuel Suarez Richards; 2002. Pág. 389-406.

Fize M. ¿Adolescencia en crisis? Por el derecho al reconocimiento social. Cap 1 y 2. 1° edición. Siglo XXI Editores SA de CV; 2001. Pág. 7 a 30.

Boletín de SIDA en la Argentina (Octubre 2003). Ministerio de Salud de La Nación.

Samples CL, Goodman E, Woods E. *Epidemiology and Medical Management of Adolescents*. In: *Pediatrics AIDS the Challenge of HIV Infection in Infants, Children and Adolescent*. Baltimore: Pizzo P. and Wilfert C. Williams & Wilkins; 1998. Pág. 615-643.

Human Immunodeficiency Virus Infection. American Academy of Pediatrics. In: Pickering LK, ed. *Red Book: 2003 Report of the Committee on infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics. Pág. 360-382.

Sexually Transmitted Diseases. Treatment Guidelines 2002. MMWR May 10, 2002/Vol 51.

Recomendaciones para el seguimiento de pacientes con infección por HIV. SADI Sep 2003.

Panel on clinical Practices for treatment of HIV Infection convened by the Department of Health and Human Services (DHHS): Guidelines for the use of Antiretroviral Agents in HIV-1 Infected Adults and Adolescents. Available at: <http://www.aidsinfo.nih.gov>. Accessed.

Guidelines For Preventing Opportunistic Infections among HIV infected persons. *Morbidity Mortality Weekly Report*: 2003.51 (N°RR-8): 1-52.

Summary

Adolescence is a time of tremendous physiological and psychological change. Tasks of normal adolescent development include individuation and separation from the family, and the development of the Healthy sexuality.

Adolescence is characterized by a relative disregard for parental authority, and by experimentation with new behaviours. Many of these behaviours put adolescents at increased risk of HIV infection. Sexual intercourse is the most common transmission mode.

Adolescent long – terms survivors of perinatal HIV infection need a special approach, some of them present a chronic disease with growth and developmental delay. An important issue is the disclosure of the diagnosis of HIV infection.

The development and physical changes unique to adolescents complicate clinical presentations, diagnosis, treatment, care and prevention and have serious impact on patient adherence. Education, care and support depend on an effective partnership between the provider and adolescent.

The evaluation aimed at assessing need and readiness for antiretroviral treatment, identifying opportunistic infections prevention and treatments needs, and special counselling help to prevent pregnancy and sexually transmitted diseases.

The care of young people living with HIV requires an age- appropriate approach and an improved understanding of the long-term impact of HIV.

¿Por qué discriminamos?

Francisco Maglio*

Resumen

La discriminación no es "natural" ni tampoco es siempre por falta de información. Es el resultado de una "construcción social", esto es, representaciones y prácticas sociales articuladas hegemónicamente entre sectores de poder y sectores subalternos. Esta construcción tiene sentidos de orden moral: normatividad social, disciplinamiento y estigmatización.

De esta forma las diferencias se constituyen en desigualdades en una sociedad excluyente en vez de construirlas en convivencia en una sociedad incluyente. Diversas culturas contribuyen a instalar la discriminación en el seno de la sociedad: indiferenciación, inmediatez, soledad y consumismo.

La discriminación tiene efectos no solamente en las relaciones humanas, sino también en el proceso salud-enfermedad, como lo muestra claramente la pandemia de HIV/sida.

Para superar esta situación se propone una ética de la solidaridad en tres niveles: macro como estrategia política, meso como redes sociales y a nivel micro, como ética de la cotidianidad.

Objetivos

En esta comunicación se tratará de contextualizar la discriminación como una "construcción social" desde relaciones desiguales de poder y con sentidos morales de disciplinamiento y estigmatización.

Se analizarán los sistemas de poder de la globalización y sus influencias en las distintas culturas que construyen la discriminación.

Se analizarán también, los efectos sociales de dichas culturas y su influencia en la medicina y en la salud.

Finalmente se propondrá la estrategia de la solidaridad articulada en los niveles macro, meso y micro como alternativa moral a la discriminación.

Podría argumentarse, en una lectura un tanto superficial, porque es "natural". Con nuestra ambigua naturaleza humana en su dicotomía malo-bueno con la primera parte discrimina y con la segunda es solidaria.

Si fuera así en todas las culturas habría discriminación; sin embargo, en muchas de ellas, tanto actuales como pasadas es justamente la solidaridad el valor más reconocido y practicado.

Valgan como ejemplo significativo las culturas americanas precolombinas (y algunas actuales como la mapuche y la toba) donde se destaca el trabajo comunitario en beneficio de viudas, huérfanos y desvalidos (1).

También podría argüirse que discriminamos por falta de información y puede ser verdad, pero hasta cierto punto, ya que en ocasiones esa información puede ser usada justamente como legitimación. Un prejuicioso, luego de un curso de psicología del prejuicio, saldrá igual de prejuicioso y, ahora, con fundamento.

Consideramos, en cambio, que la discriminación es una "construcción social", esto es representaciones y prácticas sociales articuladas hegemónicamente entre sectores de poder y sectores subalternos, como sentidos de orden moral: normatividad social, disciplinamiento y estigmatización (2).

Desde esas "redes del poder" en el sentido de Foucault (3), se "construye" la figura social del discriminado: el adicto, el homosexual, el pobre, la prostituta, el "sido-so", el villero; en fin, todos aquellos que "huelen mal" para una sociedad que más que occidental y cristiana pareciera estar gobernada por un triunvirato pagano conformado por Pluto, dios de la riqueza, Apolo, dios de la juventud y la belleza y Mercurio, dios de los ladrones (entre otras menudencias). De tal manera que los pobres, los feos y los honestos están fuera del sistema.

De esta forma, las diferencias se construyen en desigualdades en esta sociedad excluyente en vez de construirlas en convivencia en una sociedad incluyente.

Ahora bien, ¿dónde se originan estas "redes del poder" actualmente?

Según Negri y Hardt (4) vivimos dominados por un "imperio" supranacional que no tiene fronteras, es globalizado y globalizante, principalmente financiero (5) (500 billones de dólares sin ingresar a circuitos productivos), pero también en lo social, regulando, estructurando y gobernando las relaciones humanas.

Su objetivo final es el control de la vida social en su totalidad: el "biopoder".

Aquella profecía del *Big Brother* de George Orwell en su "1984" está por cumplirse.

El análisis histórico demuestra que los grandes imperios han caído no tanto porque las fuerzas revolucionarias poseían mayor poder de armas (de hecho tenían mucho menos) sino porque estaban impregnadas de una mística que las fuerzas imperiales carecían: la solidaridad.

Dan buena cuenta de ello, Masada en el Imperio Romano, la revolución francesa, la bolchevique, la "revolución pacífica" de Mahatma Ghandi que hizo retroceder al Imperio Británico, la batalla de Ayacucho que consolidó la independencia americana, donde las tropas realistas al mando del Virrey de la Serna triplicaban en soldados y cañones a las revolucionarias de Sucre que finalmente vencieron a despecho de esa gran superioridad bélica.

Este nuevo imperio a que hacemos referencia, perfecto conocedor de estos antecedentes históricos que hicieron de la solidaridad la fisura destotalizadora de los poderes hegemónicos, como no la puede eliminar por decreto, genera una nueva estrategia: "naturalizar" la discriminación como opuesto social a la solidaridad.

Cuando algo se "naturaliza" no se lo problematiza, no se lo cuestiona, en fin, no se lo critica, entonces es "natural" que discriminemos y es también "natural" que no seamos solidarios.

Para efectivizar esa estrategia el imperio "construye" culturas discriminatorias, culturas en el sentido de Harris (5): formas de sentir, de pensar y de actuar socialmente aprehendidas (interiorizadas) por los miembros de una comunidad. Analizaremos dichas culturas discriminatorias.

Cultura de la indiferenciación

Siguiendo a Baudrillard (6) asistimos al "pánico amoral de la indiferenciación":

Pánico: inmovilización; amoral: fuera de la moral; indiferenciación: ausencia de límites.

Ahora resulta que "está todo bien" y cuando nos convencemos de ello, el mal ha triunfado: nos ha convencido de su inexistencia.

Esta cultura en la que todo está bien y nada está mal ya la trovaba el genial Discepolín en su inmortal "Cambalache": "no hay valores ni dobleces, da lo mismo ser derecho que traidor".

Nos lleva a una doble pérdida: la de los lazos sociales y la de los valores, entendiendo como tales a todo aquello por lo que la vida merece ser vivida y es más, merece ser ofrendada.

¿Por qué discriminamos?

Ya advertía Durkheim (7) que la principal causa de suicidio no es la miseria económica (que la hay) sino una alarmante miseria moral, que una mala traducción del alemán *wert-loss* (pérdida de valores) la convirtió en una anomia (pérdida de normas).

Normas y leyes es lo que sobran, faltan convicciones íntimas (valores) que se trasladen a lazos sociales.

Al materializarse el triunfo del mal convenciéndonos de su inexistencia, asistimos a un ultrarrelativismo que lleva a justificar, a "naturalizar" injusticias, desigualdades insoportables y los más viles atropellos a la dignidad humana.

Los torturadores de ayer son ahora "ciudadanos" inimputables o indultados y como afirma Savater (8), el primer caso de la ética es no actuar de cualquier modo, ante la convicción que no todo es igual.

Esa cultura de la indiferenciación "produce" (construye) una persona "autista social".

Cultura de la inmediatez

Todo tiene que ser conseguido "ya" ("como ya" reza el comercio mediático), perdiéndose la cultura del deseo, la cultura de la ilusión y sin ilusión no hay pasión, entonces la fosilización es inevitable.

Por el contrario, en la cultura del deseo y la ilusión, le pedía el zorro al Principito: "Si vas a venir a las cinco, avísame, así a las cuatro empiezo a ser feliz".

La cultura del "video clip" (otro claro ejemplo de esta cultura de la inmediatez), con la rapidez en la sucesión de las imágenes no da tiempo para pensar, para reflexionar en ninguna de ellas. El exceso de imágenes, el exceso de información atenta contra la sabiduría porque no da tiempo ni espacio para la creatividad. No es más sabio el que sabe más sino el que crea con lo que ya sabe, e incluso con aquello que no sabe que sabe. Corremos el riesgo de convertirnos en "expertos en múltiples banalidades".

Bien acierta Paul Virilio (9) cuando refiere que estamos "encerrados en la cárcel planetaria de la inmediatez":

- ☞ cada vez vemos más y miramos menos
- ☞ cada vez oímos más y escuchamos menos
- ☞ estamos al mismo tiempo en todas partes que es una manera de no estar en ningún lugar
- ☞ estamos al mismo tiempo enterados de todo, que es una manera de no enterarnos de nada.

☞ No es lo mismo enterarnos de lo que pasa que entender lo que pasa.

Esta cultura de la inmediatez "porque" (construye) una persona a-pática (sin deseo) y a-reflexiva (sin creatividad y en consecuencia sin posibilidad de pensamiento crítico).

Cultura de la soledad

Describe el etnólogo Marc Augé (10) que hoy pululan los "no-lugares", que por contraposición a los "lugares", son espacios donde no hay historia, no hay relación personal en el sentido del término; habrá muchedumbre pero no hay re-unión, imposibilidad de re-conocernos: es la "solitud" de Maireaux, solos en la multitud.

Así se practica paradójicamente el ejercicio social de la soledad en las salas de *video-game*, las discotecas, los *shopping*.

Las plazas están vacías de chicos. ¿Por qué? Porque en ellas hay juegos y como tales necesitan ser compartidos; en cambio en las salas de *video-game* hay juguetes que son individuales y privatizados con una ficha.

En las discotecas, dos "aluviones" de chicas y muchachos pero bailando cada "aluvión" por separado y junto al grado de decibeles, impiden una real comunicación, están "solos" aunque se ilusionen que están "juntos".

Los *shopping* como los define Umberto Eco (11) son la "estrategia de la ilusión", todo está al alcance de todos, pero en realidad sólo lo pueden adquirir unos pocos privilegiados. Pero aún, son los no-lugares para eliminar cualquier posibilidad de solidaridad: si alguien está tendido en el suelo vienen "los de seguridad": de necesitado pasa a ser peligroso.

Asistimos ahora a otro "no-lugar": internet.

Asumiendo que es el avance tecnológico más importante del último siglo, pero advirtamos que en términos comunicacionales es una ficción, ya que sin presencia física no hay relación humana en el sentido social del término.

El "chateo" es un nuevo ejercicio "social de la sociedad".

Estamos realmente juntos cuando podemos mirarnos, tocarnos, pelearnos y reconciliarnos en un abrazo.

Para el mencionado imperio, temeroso de la solidaridad, la mejor forma para que la gente no la practique

es "producir" (construir) personas "solitarias", en consecuencia "no-solidarias".

Pero el gran peligro del "no-lugar" es pasar al "no-yo" porque la única forma de construir la "yoidad" es a través de la "otredad". Yo no soy el otro, pero necesito al "otro" para ser "yo", en sabias palabras de Levitas (12).

Cultura del consumismo

Séneca (en los tiempos en que la economía era rama de la ética), advertía que quien gasta más en lo superfluo termina vendiendo lo necesario y Epicuro, recomendaba a sus discípulos que antes de comprar algo pensarán más bien en las ventajas de no tenerlo (12).

Hoy, en cambio, la consigna pareciera ser tener la mayor cantidad de cosas, en el menor tiempo posible y a cualquier costo.

De allí que podríamos definir al consumismo "como consumo por el consumo mismo".

En esta concepción del consumismo, se consume a expensas de los demás; pero en esta "anomia", ¿a quién le importa?

Así llegamos a la situación actual (13) en que el 20% de la población mundial consume el 80% de los recursos disponibles, y que las 245 personas más ricas del mundo tienen los mismos ingresos que las tres mil millones más pobres del mundo.

Nuestro país no escapa a esta abominable desigualdad, ya que según datos del INDEC para 2002, el 30% más rico concentra el 80% de la riqueza producida en el país y el 30% más pobre se tiene que contentar con tan sólo el 5%.

¿Es todo esto natural?

Esta cultura del consumismo "produce" (construye) personas egoístas con un individualismo exacerbado, sin límites ni ética.

No nos extrañemos, entonces, de posibles choques entre unos pocos consumidores insaciables y muchos espectadores hambrientos.

Efectos en la salud y en la medicina

Contextualizada así la discriminación, sus efectos negativos no ocurren solamente a nivel social y económico, también impactan deletéreamente en la salud:

"La raíz, la verdadera causa de la pandemia HIV/sida es la discriminación y mientras no se la combata, ella seguirá". Así lo manifestó (posición que suscribimos) el Dr. Jonathan Mann, en la Conferencia Internacional sobre Sida en Japón en el año 1994 (14,15).

Como expresaba con claridad meridiana el gran sanitarista argentino Ramón Carrillo: "Frente a las enfermedades que genera la miseria, frente a la angustia, la tristeza, y el infortunio social de los pueblos, los microbios como causa de enfermedades, son unas pobres causas"(16).

En este sentido, los "microbios" pueden reemplazarse por cualquiera de los conocidos "factores de riesgo", son pobres causas.

Esta cultura de la discriminación debe ser tenida muy en cuenta en la medicina transplantológica, en cuanto el "receptor" no puede ser "elegido" (y discriminado) por circunstancias étnicas, religiosas, culturales, sociales, económicas o de "status".

Todas las personas en tanto personas "Kantianamente", tienen dignidad y no precio, son sujetos y no objetos, son fines en sí mismos y no medios.

La dignidad no es un derecho humano más, es el fundamento de todos los derechos humanos, en el sentido que es la no-instrumentalización de la persona humana.

Debemos evitar cualquier juicio moral con respecto a los no-donantes y respetar su autonomía.

Evitemos al maniqueísmo que el que dona sus órganos es bueno y el que no, es malo.

La moral en medicina nos debe servir para ser cada vez más justos con los enfermos y no jueces de las personas.

¿Cómo des-discriminar? Estrategias de la solidaridad

Apelando una vez más a la metáfora militar tan cara a la formación médica (estrategias diagnósticas, armamento terapéutico, líneas defensivas, etc..., son términos más napoleónicos que hipocráticos, aunque esta es otra historia...), cómo combatir la discriminación: con el "arma más letal": la solidaridad.

Pero encarándola, más allá de los voluntarismos individuales (loables y necesarios, por cierto) como estrategia política en los programas de gobierno y como vigilancia epistemológica en el discurso científico y académico (¿y por qué no en el del sentido común?),

¿Por qué discriminamos?

preguntando (y preguntándonos): ¿qué querés decir con "sidoso"?, ¿qué querés decir con "judío"?, ¿qué querés decir con "cabecita negra"?

Forjemos nuestra cotidianeidad como una militancia de la solidaridad, no despreciando la pequeñez de los mínimos actos, ya que la sumatoria de ellos pueden y podrán cambiar las estructuras de injusticia. Una sola estrella, aún más pequeña, convierte una noche cerrada en un cielo.

La Marsellesa se escribió en una noche, cuando los *Sans Coulotte* avanzaban sobre París, pero la Revolución Francesa se forjó sumando doscientos años de pequeños (grandes) pensamientos del iluminismo.

Con la renovada esperanza que aún debajo de la baldosa más ruin podemos asistir al milagro de un yuyito que nace y "en la invencible convicción de redes solidarias que entretejen innumerables corazones" (17) dejemos que nos guíe el inmortal mensaje de José Martí (18):

*"Cultivo una rosa blanca
en julio como en enero,
para el amigo sincero
que me da su mano franca
y para el cruel que me arranca
el corazón con que vivo
ni cardos ni ortigas
cultivo una rosa blanca"*

O si prefieren más cercana a nosotros, esa solidaridad descarnada pero entrañable de Discépolo en "Confesión": "Fue a conciencia pura que perdí tu amor, nada más que por salvarte".

Planteo la solidaridad no como la mejor solución sino como la única porque como dijo Luciano de Cres-

cento (19): "las personas somos ángeles con una sola ala, la única forma de volar es abrazándonos".

Referencias

1. Pagés Larraya. *Tehuelches: antropología psiquiátrica de la extinción*. Santa Cruz: Ed. Culturales; 1998.
2. Grimberg M. *Teoría, propuestas y prácticas sociales*, en: *Cultura, Salud y Enfermedad*. Comp. Alvarez M. y Barreda V. Buenos Aires: Instituto Nacional de Antropología y Pensamiento Latinoamericano; 1995.
3. Foucault M. *Las redes del poder*. Buenos Aires: Almagesto; 1991.
4. Negri T, Hardt M. *Imperio*. Buenos Aires: Paidós; 2000.
5. Harriss M. *El desarrollo de la teoría antropológica*. Madrid: Siglo Veintiuno; 1985.
6. Baudrikard J. *El paroxista indiferente*. Buenos Aires: Anagrama; 2001.
7. Durkheim E. *El suicidio*. Buenos Aires: Shapire; 1973.
8. Savater F. *Ética para Amador*. Madrid: El País; 1993.
9. Virilio P. *Un paisaje de acontecimientos*. Buenos Aires: Paidós; 1997.
10. Augé M. *Los no-lugares: espacios del anonimato*. Barcelona: Gedisa; 1994.
11. Eco U. *La estrategia de la ilusión*. Buenos Aires: Lumen/Ediciones de la Flor; 1988.
12. Aubrol R. *Los filósofos*. Madrid: Acento; 1990.
13. Chomsky N. *Política y Cultura a fines del siglo XX*. Barcelona: Ariel; 1994.
14. Mann J. *El sida en 1994. Actualizaciones en sida 1994*; 2: 234-44.
15. Maglio F. "¿El sida como enfermedad social?". *Ibidem* 1995; 3: 45-52.
16. Carrillo R. "Contribución al conocimiento sanitario". Buenos Aires: EUDEBA; 1974.
17. Conrad J. *Lord Jim*. Buenos Aires: Longseller; 2003.
18. Martí J. *Versos sencillos*, en: *Biografía martiana*. Perez Sarnaza; 1954.
19. en: Maglio F. *Reflexiones y algunas confesiones*. Buenos Aires: Propulsora Literaria; 2000.

.....

Summary

Discrimination isn't either "natural" or the result of lack of information.

It is the result of a "social construction". This includes social practices and representations arranged as hegemonies between groups of power and subordinate groups.

This construction bears a moral sense: social normativeness, discipline and stigmatization.

Differences are built on inequalities in an excluding society instead of being built on an including livable society.

Different cultures contribute to install discrimination in society: solitude, indifference, immediateness and consumerism.

Human relationships and the health-illness process are equally affected by discrimination. This is clearly seen in hiv/aids.

To overcome this situation, an ethics on solidarity is suggested: at a high level as a political strategy, at a medium level as a social net and at a low as an ethics of daily attitudes.