

Maraviroc, el primer antirretroviral antagonista del correceptor de citoquina CCR5

Sergio H. Lupo, MD PhD*.

Resumen Maraviroc es miembro de una nueva familia de drogas antirretrovirales antagonistas del co-receptor de citoquinas CCR5. Actúa selectivamente sobre dicho receptor previniendo la interacción entre la gp120 del HIV y el CCR5 e impidiendo la entrada de éste a la célula huésped.

Los estudios MOTIVATE I y II demostraron la eficacia virológica del maraviroc en pacientes experimentados a tres clases de drogas. Son dos ensayos clínicos multicéntricos, controlados, fase IIb y III donde se agregó maraviroc en una o dos dosis diaria de 300 mg, o 150 mg vs. placebo a una terapia de fondo optimizada (TFO). En ambos ensayos, cerca del doble de pacientes tratados durante 24 semanas con maraviroc más la terapia de fondo optimizada para una o dos dosis diarias consiguieron niveles de carga viral indetectables (<50 copias/ml HIV RNA) en comparación con los que recibieron placebo más TFO.

Se observó además un mayor incremento de los linfocitos CD4 en el grupo que recibió maraviroc (106.3 células/ml) comparado con el TFO más placebo (57.4 células/ml).

El maraviroc, administrado en dosis de hasta 300 mg dos veces por día, fue bien tolerado en pacientes experimentados con tropismo R5. La mayoría de los efectos adversos fueron leves a moderados e incluyeron tos, fiebre, infecciones de las vías respiratorias superiores, erupciones cutáneas, síntomas músculo esquelético, dolor abdominal y mareos.

En el estudio MERIT, en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo, el maraviroc demostró igual eficacia virológica para alcanzar valores inferiores a 400 copias de CV, menor eficacia a las 50 copias, mayor aumento de CD4 y menos abandonos por efectos adversos que el efavirenz.

Palabras clave: maraviroc, inhibidor de CCR5, HIV, tratamiento antirretroviral de alta eficacia, resistencia, terapia de fondo optimizada.

*Profesor titular de Medicina Interna I y II Universidad Abierta Interamericana (Regional Rosario. Profesor Adjunto de la Primera Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas (Universidad Nacional de Rosario). Director del Centro de Asistencia de Pacientes con VIH y Sida del Hospital Provincial del Centenario. Rosario. Argentina. Director Médico del Instituto Centralizado de Investigación Clínica Integral (CAICI); Rosario. Argentina. Dirección postal: Ricchieri 851, Rosario 2000. Argentina. Correo electrónico: sergiolupo@gmail.com
Teléfono 544314372543; Fax 543414248045

Factores asociados a mortalidad en meningitis tuberculosa: impacto de la infección por HIV y tuberculosis multirresistente

Diego Cecchini, Juan Ambrosioni, Clarisa Brezzo,
Susana Poggi y Marta Ambroggi*.

Resumen *Introducción:* Los factores asociados a mortalidad en meningitis tuberculosa (MT) varían en diferentes series, dependiendo de la población estudiada y la metodología empleada.

Objetivo: Evaluar los factores asociados a mortalidad por meningitis tuberculosa en nuestro hospital.

Pacientes y métodos: Estudio retrospectivo de 151 casos de MT confirmados por cultivo de líquido cefalorraquídeo (LCR) atendidos en el Hospital Muñiz, Buenos Aires, Argentina (1996-2004). Se realizó un análisis estadístico univariado para identificar las variables independientes asociadas a óbito en la internación (evento). Las variables estudiadas fueron: demora en iniciar tratamiento mayor a 24 horas desde la hospitalización, infección por HIV, presencia de signos neurológicos al ingreso, tuberculosis extraneural concomitante, tuberculosis previa, infección por cepa multirresistente (TBC-MR: resistente a isoniacida y rifampicina), alteraciones en las neuroimágenes, baciloscopía positiva en el LCR, hipoglucorraquia y ausencia de reacción inflamatoria en el LCR. Las variables con significancia estadística ($p < 0.05$) fueron incluidas en el análisis multivariado (regresión logística).

Resultados: En el análisis univariado se encontraron asociadas al evento: la infección por HIV (Odds Ratio [OR]: 7.49; Intervalo de Confianza 95% [IC95%]: 3.02-18.5; $p=0.00$) y la infección por TBC-MR (OR: 4.85; IC95%: 2.19-10.6; $p=0001$). Ambas variables persistieron asociadas al evento cuando se las incluyó en el análisis de regresión logística ($p=0.0094$ para infección

*Hospital de Enfermedades Infecciosas Dr. Francisco J. Muñiz. Buenos Aires, Argentina.
Correspondencia: Dr. Diego Cecchini. Uspallata 2272. C1282AEL. Ciudad de Buenos Aires.
E-mail: diegocec@gmail.com

por TBC-MR y $p=0.0003$ para infección por HIV).

Conclusiones: La depleción de la inmunidad celular en los infectados por HIV y la falla en el tratamiento empírico inicial de la MT en pacientes con TBC-MR justificarían la mayor mortalidad en estos pacientes.

Palabras clave: tuberculosis, meningitis, HIV, tuberculosis multirresistente, pronóstico, mortalidad.

Introducción

La meningitis tuberculosa es una de las manifestaciones clínicas de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* que presenta mayor mortalidad. Es un problema de salud pública con impacto diferente según el nivel de desarrollo alcanzado por una población (1,2).

La mortalidad es superior al 5% en todas las series, pero esto varía en función de la edad de la población estudiada, la condición inmunológica de la misma, el estado clínico al momento del diagnóstico y la frecuencia de infección por cepas de micobacterias resistentes (2-6).

En los últimos años se ha reportado en forma creciente casuísticas de compromiso meníngeo por cepas de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistentes, es decir cepas con resistencia como mínimo a isoniazida y rifampicina. La infección por estas cepas presenta elevada mortalidad y se encuentra asociada a la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana [HIV] (3-5).

Teniendo en cuenta estos hallazgos, se han comunicado en la última década numerosos estudios que intentaron identificar variables clínicas, epidemiológicas, microbiológicas y bioquímicas asociadas al óbito por meningitis tuberculosa. Los resultados de los mismos variaron en función de su diseño (prospectivo o retrospectivo), la definición de caso de meningitis tuberculosa empleada, la prevalencia de infección por HIV y de cepas multirresistentes en la población estudiada, etc.

En este contexto, el objetivo del presente estudio es evaluar los factores asociados a mortalidad en la internación en pacientes con diagnóstico confirmado de meningitis tuberculosa en un hospital de referencia en enfermedades infecciosas.

Materiales y métodos

Se realizó un análisis retrospectivo de las historias clínicas y los registros microbiológicos de los pacientes que presentaron aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* en el LCR atendidos en el Hospital Francisco Javier Muñiz, Buenos Aires, Argentina, entre los años 1996 y 2004.

Durante este período las muestras de LCR fueron cultivadas en el medio Lowenstein-Jensen o BACTEC. El perfil de susceptibilidad fue analizado por el método de las proporciones o por el método radiométrico BACTEC de acuerdo con protocolos estandarizados [7-10]. El dosaje de citoquinas y adenosina deaminasa (ADA) en LCR no se realizó de rutina en la institución en el período analizado no pudiendo ser contemplado en este estudio.

Se registraron en cada caso los datos de filiación, los antecedentes patológicos, la enfermedad actual, los exámenes complementarios, la serología de HIV, el perfil de sensibilidad a los tuberculostáticos de la cepa de *Mycobacterium tuberculosis* aislada, el tratamiento instaurado y la evolución final. Los datos fueron procesados y analizados con el programa *Statistix 7.0*.

Basados en los antecedentes publicados en la literatura (4,11,12), se elaboró una hipótesis de trabajo seleccionándose las variables que podrían estar asociadas a mortalidad en pacientes con meningitis tuberculosa. Las variables estudiadas fueron:

- ☞ Demora en iniciar tratamiento mayor a 24 horas desde la hospitalización.
- ☞ Infección por HIV: definida por la positividad de la reacción de enzoinmunoensayo (ELISA) para el tamizaje y del Western Blot como prueba confirmatoria.
- ☞ Presencia de signos neurológicos al ingreso: definidos como presencia de signos meníngeos,

signos de foco, o deterioro del sensorio al momento de ser admitido en el hospital.

- ✎ Tuberculosis extraneural concomitante: definido como cualquier aislamiento de *Mycobacterium tuberculosis* de sitios distintos del sistema nervioso central, incluyendo la tuberculosis pulmonar.
- ✎ Antecedente de cualquier forma de tuberculosis (tuberculosis previa).
- ✎ Infección por cepa multirresistente (TBC-MR): definida como aquella resistente, como mínimo, a isoniacida y rifampicina.
- ✎ Alteraciones en las neuroimágenes, incluyendo hidrocefalia, signos de vasculitis, lesiones focales, edema cerebral, calcificaciones meníngeas y otras anomalías estructurales consignadas en los informes de resonancia magnética nuclear o tomografía axial computada.
- ✎ Baciloscopía positiva en el LCR.
- ✎ Hipoglucorraquia: definida como concentración de glucosa en el líquido cefalorraquídeo inferior a 30 mg/dl.
- ✎ Ausencia de reacción inflamatoria en el LCR: definida por ausencia de pleocitosis en el LCR (LCR con menos de 5 leucocitos/mm³).

Se realizó un análisis estadístico univariado para identificar las variables independientes asociadas a óbito en la internación (evento). Las variables con significación estadística ($p < 0.05$) fueron incluidas en el análisis multivariado de regresión logística.

Resultados

Durante el período analizado se obtuvo desarrollo de *Mycobacterium tuberculosis* en el LCR de 151 pacientes. La mediana de edad de nuestra población en estudio fue de 33 años. El 76% de los pacientes fue de sexo masculino ($n = 72$). Respecto al antecedente de tratamiento antituberculoso previo, sobre 104 pacientes en los cuales se pudo registrar el dato, el 29,8% ($n = 31$) recibió tratamiento en forma incompleta, el 7,7% en forma completa ($n = 8$) y el 12,5% se encontraba recibiendo al momento del diagnóstico de la meningitis tuberculosa ($n = 13$). El 50% restante ($n = 52$) no recibió tratamiento previo al momento del diagnóstico de la meningitis tuberculosa.

El análisis univariado se detalla en la tabla 1. De acuerdo al mismo, se encontraron asociadas al evento: la infección por HIV (Odds Ratio [OR]: 7.49; intervalo de confianza 95% [IC95%]: 3.02-18.5; $p = 0.00$) y la infección por TBC-MR (OR: 4.85; IC95%: 2-10.6; $p = 0.001$). Ambas variables persistieron asociadas al evento cuando se las incluyó en el análisis de regresión logística ($p = 0.0094$ para la infección por TBC-MR y $p = 0.0003$ para la infección por HIV).

Tabla 1. Factores asociados a mortalidad en pacientes con meningitis tuberculosa: análisis univariado

Factor de riesgo (n)	Odds Ratio (IC 95%)	P
Signos neurológicos	1.94 (0.72-5.20)	0.26
TBC extraneural concomitante	1.24 (0.65-2.30)	0.61
Alteración en neuroimagen	2.18 (0.88-5.37)	0.13
BAAR + en LCR	1.04 (0.14-7.62)	1
Hipoglucorraquia	0.80 (0.24-1.50)	0.06
LCR sin pleocitosis	0.60 (0.22-1.60)	0.46
TBC previa	1.98 (0.56-3.10)	0.68
HIV +	7.49 (3.02-18.50)	0.00
TBC MR	4.84 (2-10.60)	0.00

IC95%: intervalo de confianza 95%; TBC: tuberculosis; BAAR +: baciloscopía positiva; LCR: líquido cefalorraquídeo; HIV +: serología reactiva para HIV; TBC MR: tuberculosis multirresistente.

Discusión y conclusiones

La meningitis tuberculosa constituye una de las manifestaciones más graves de la enfermedad por *Mycobacterium tuberculosis* (1,2). El correcto y oportuno diagnóstico es un desafío para el médico clínico por la naturaleza a veces proteiforme del cuadro clínico. Las características del LCR (hiperproteíorraquia, pleocitosis a predominio mononuclear) suelen ser orientadoras, pero los pacientes inmunosuprimidos, particularmente aquellos infectados con HIV, pueden presentar alteraciones atípicas o incluso LCR normales, dificultando aún más el correcto diagnóstico (13).

En los últimos años numerosos estudios que intentaron develar los factores predictores de mortalidad en pacientes con meningitis tuberculosa fueron desarrollados en diferentes partes del mundo. Los resultados fueron variables en función de la metodología empleada y el diseño del estudio. En el análisis multivariado de un estudio prospectivo con 545 pacientes sobre el efecto de la dexametasona en la evolución de la tuberculosis meníngea realizado en Vietnam, Thwaites y col. en-

contraron asociados a muerte por esta enfermedad las siguientes variables: tener un puntaje igual o inferior a 10 puntos en la escala de Glasgow basal, hemiparesia, tratamiento previo para tuberculosis, infección por HIV, hematocrito basal bajo, LCR sin reacción inflamatoria, hipoglucorraquia basal, modificación del tratamiento antituberculoso debido a efectos adversos de la medicación y ausencia de tratamiento con dexametasona. Un análisis del mismo estudio publicado posteriormente demostró el impacto de la resistencia combinada a isoniazida y rifampicina (multirresistencia) en la disminución de la sobrevida en pacientes con meningitis tuberculosa (4,11).

El impacto de la infección por HIV en la mortalidad de la meningitis tuberculosa es un tema largamente debatido en la literatura. Contrariamente a los hallazgos de Thwaites *y col* (11), otros estudios no encontraron mayor mortalidad en pacientes HIV positivos respecto de los negativos (2,14). Otros estudios, incluyendo este trabajo, sí confirman esta diferencia (15).

La depleción de la inmunidad celular debido a la infección por HIV explicaría, en principio, la peor evolución de estos pacientes (15). El mecanismo íntimo por el cual esto ocurriría, es también objeto de debate. Patel *y col* en un estudio comparativo de citoquinas en LCR de pacientes HIV positivos y negativos, no encontraron diferencias entre los valores de IFN gamma, TNF alfa e IL-10 en ambos grupos de pacientes. Los valores de linfocitos T CD4+ en el LCR también fueron similares (16). Otro estudio similar realizado en Taiwán demostró que concentraciones bajas de IFN gamma en el LCR correlacionan con peor pronóstico en los pacientes HIV positivos, implicando a esta citoquina en la inmunidad y la sobrevida a esta enfermedad (17). En el futuro, se requerirán estudios prospectivos con dosaje de citoquinas en el LCR en pacientes HIV negativos y positivos para develar los mecanismos fisiopatológicos que expliquen la mayor mortalidad en este último grupo.

La enfermedad de *Mycobacterium tuberculosis* multirresistente es un problema a nivel mundial. En concordancia con los resultados de este estudio, Thwaites *y col* encontraron un riesgo relativo de mortalidad de 11,63 en pacientes con meningitis por cepas de tuberculosis multirresistente respecto de aquellas no multirresistentes (4). Esto es esperable debido a que el tratamiento de la localización meníngea de la infección por estas cepas es sumamente dificultoso. La falta de eficacia de las

drogas de primera línea, sumado a la demora en conocer la sensibilidad de la cepa limitan las posibilidades de brindar un tratamiento adecuado desde el momento del diagnóstico. Una vez conocida la sensibilidad, el manejo de la infección se dificulta debido a que las drogas antituberculosas de segunda línea, con excepción de la etionamida, presentan pobre penetración en el LCR (5). En este contexto, la investigación de nuevas drogas alternativas con buena penetración en el sistema nervioso es necesaria. Asimismo, se requiere la adecuada implementación, tanto a nivel nacional como mundial, de los programas contra la tuberculosis para lograr estrategias que garanticen una adecuada adherencia a los tratamientos instaurados, dado que, por ejemplo, el tratamiento directamente observado (DOTS) es una práctica infrecuente en nuestro país (18). Esto es necesario para prevenir la emergencia de cepas que presenten patrones nuevos de resistencia, como ya se ha comunicado en otras regiones (19).

El diseño de este estudio presenta determinadas limitaciones. Su diseño retrospectivo impide evaluar en forma estricta los parámetros clínicos tales como la presencia de signos neurológicos al momento de la internación en la institución, dato que fue asociado en algunos estudios como parámetro asociado a óbito. Asimismo, el seguimiento de los pacientes se limita sólo al período de internación, no pudiéndose evaluar la presencia de secuelas neurológicas o la mortalidad a largo plazo, una vez egresado el paciente del hospital. Otros factores que no pudieron ser evaluados incluyen el uso de dexametasona, dado que se administró como estándar de cuidado a todos los pacientes, no existiendo un grupo control y los valores de ADA en el LCR por no realizarse de rutina esta determinación en nuestro centro. Algunos autores sugieren que valores elevados de esta enzima correlacionarían con una evolución tórpida de la meningitis tuberculosa, al menos en población pediátrica (20).

El presente trabajo constituye una de las casuísticas de meningitis tuberculosa confirmada por cultivo con mayor número de pacientes analizada hasta la fecha. El hecho de registrar a los pacientes a partir del diagnóstico microbiológico permite asegurar que todos los pacientes analizados tienen meningitis tuberculosa. Este hecho es sumamente importante ya que la mayoría de los estudios previamente realizados, independientemente de ser prospectivos o retrospectivos, permitieron la inclusión de pacientes con diagnóstico presuntivo de meningitis tuberculosa, basándose en

el cuadro clínico, los antecedentes epidemiológicos y en la documentación de *Mycobacterium tuberculosis* de sitios extraneurales. Si bien este enfoque podría ser adecuado para trabajo de campo, no estaría exento de incurrir en el error de incluir de pacientes que no tengan meningitis tuberculosa y sí otros diagnósticos alternativos.

El presente trabajo es uno de los primeros intentos en Sudamérica de evaluar factores pronósticos en un elevado número de pacientes con meningitis tuberculosa confirmada. La elevada frecuencia de infección por cepas multirresistentes pone en evidencia falencias del sistema de salud en el control y adecuado tratamiento de esta enfermedad y suponen el desafío de prevenir la diseminación de estas cepas en la comunidad. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que el Hospital Muñiz es centro de referencia para el tratamiento de tuberculosis y otras enfermedades infecciosas y que esta institución ha controlado exitosamente en la última década un brote nosocomial de tuberculosis multirresistente (21,22). De ahí que la frecuencia de cepas resistentes observadas en este nosocomio no sea representativa de los aislamientos de otros hospitales de nuestro país.

La elevada prevalencia de infección por HIV en nuestros pacientes, permitió demostrar el impacto de esta coinfección en la sobrevivencia de pacientes con meningitis tuberculosa, constituyéndose en un factor independiente de mortalidad. Asi-

mismo, nos permitió evaluar factores predictores de mortalidad específicos de este subgrupo de pacientes [datos previamente comunicados] (23,24). La detección precoz de la tuberculosis latente, el control clínico periódico y el tratamiento oportuno y completo de las formas extraneurales de tuberculosis son herramientas fundamentales para disminuir el riesgo de compromiso meníngeo por este germen (25).

En el futuro cercano, son necesarios estudios prospectivos para el desarrollo de nuevos fármacos antituberculosos con buena penetración en sistema nervioso, así como nuevos estudios prospectivos comparativos de meningitis tuberculosa en pacientes HIV negativos y positivos a fin de evaluar mecanismos que expliquen la peor evolución de esta enfermedad en este último grupo. Asimismo, es fundamental el desarrollo de técnicas de biología molecular (26) para el diagnóstico rápido de esta enfermedad y la detección precoz de la infección por cepas resistentes en centros o regiones con alta prevalencia de las mismas.

Reconocimientos

Este trabajo científico recibió el premio "Sociedad Argentina de Infectología" por mejor presentación oral en el congreso SADI 2006 realizado en Mar del Plata el 5 y 6 de mayo de dicho año. Los autores agradecen a la sociedad científica por este reconocimiento.

Referencias

1. González Ayala S, Cecchini D. Meningoencefalitis tuberculosa. En: Cecchini E, González Ayala eds. *Infectología y Enfermedades Infecciosas 1ª edición*. Ed. Journal, *en prensa*.
2. Fitzgerald D, Haas D. *Mycobacterium tuberculosis*. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. Ed. Elsevier Churchill Livingstone; 2005: 2853-86.
3. Thwaites G, Bang N, Dung N, Quy H, Oanh D, Thoa N, *y col*. The influence of HIV infection on clinical presentation, response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005; 192:2134-41.
4. Thwaites G, Lan N, Dung N, Quy H, Oanh D, Thoa N, *y col*. Effect of antituberculosis drug resistance on response to treatment and outcome in adults with tuberculous meningitis. *J Infect Dis* 2005; 192:79-88.
5. Patel V, Padayatchi N, Bhigjee A, Allen J, Bhagwan B, Moodley A, Mthiyane T. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in KwaZulu-Natal, South Africa. *Clin Infect Dis* 2004; 38:851-6.
6. Berenguer J, Moreno S, Laguna F, Vicente T, Adrados M, Ortega A, *y col*. Tuberculous meningitis in patients infected with human immunodeficiency virus. *N Engl J Med* 1992; 326:668-72.
7. Cetrángolo A, Marchesini L, Isola N, Di Lonardo M, Kantor I, Ambroggi M, *y col*. Aspectos bacteriológicos de la meningitis tuberculosa. *Boletín de la OPS* 1974; 3:215-21.
8. Canetti G, Froman S, Grosset J, Hauduroy P, Langerova M, Mahler H, *y col*. *Mycobacteria*: laboratory methods for testing drug sensitivity and resistance. *Bulletin of the World Health Organization* 1963; 29:565-78.
9. Laszlo A, Rahman M, Raviglione M, Bustreo F, and the WHO/IUATLD Network of Supranational Reference Laboratories. Quality assurance programme for drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* in the WHO/IUATLD Supranational Laboratory Network: first round of proficiency testing. *Int J Tuberc Lung Dis* 1997; 1:231-238.
10. Laszlo A, Gill P, Handzel V, Hodgkin M, Helbecque D. Conventional and radiometric drug susceptibility testing of *Mycobacterium tuberculosis* complex. *J Clin Microbiol* 1983; 18:1335-39.
11. Thwaites G, Nguyen D, Hoang T, Do T, Nguyen T, Nguyen Q, *y col*. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med* 2004; 351:1741-51.
12. Lau K, Yu I, Chan A, Wong L, Tam C, Sheng B *y col*. A registry of tuberculous meningitis in Hong Kong. *Int J Tuberc Lung Dis* 2005; 9:1391-97.
13. Laguna F, Adrados M, Ortega A, Gonzalez-Lahoz J. Tuberculous meningitis with acellular cerebrospinal fluid in AIDS patients. *AIDS* 1992; 6:1165-7.
14. Azuaje C, Fernández Hidalgo N, Almirante B, Casabona N, Ribera E, Díaz M, *y col*. Meningitis tuberculosa: estudio comparativo en relación con la coexistencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:245-50.
15. Katrak S, Shembalkar P, Bijwe S, Bhandarkar L. The clinical, radiological and pathological profile of tuberculous meningitis in patients with and without human immunodeficiency virus infection. *Neurol Sci* 2000; 181:118-26.
16. Patel V, Bhigjee A, Bill P, Connolly C. Cytokine profiles in HIV seropositive patients with tuberculous meningitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2002; 73:598-99.
17. Simmons C, Thwaites G, Quyen N, Torok E, Hoang D, Chau T *y col*. Pre-treatment intracerebral and peripheral blood immune responses in Vietnamese adults with tuberculous meningitis: diagnostic value and relationship to disease severity and outcome. *J Immunol* 2006; 176:2007-14.
18. Tuberculosis en la República Argentina. Evaluación de tratamiento de los casos de tuberculosis pulmonar con examen directo positivo. Cohorte 2003. PRO.TB Doc.Tec. 05/05.
19. Gandhi N, Moll A, Willem Stun A, Pawinski R, Govender T, Lalloo U *y col*. Extensively drug-resistant tuberculosis as a cause of death in patients co-infected with tuberculosis and HIV in a rural area of South Africa. *Lancet* 2006; 368:1575-80.
20. Jakka S, Veena S, Rao AR, Eisenhut M. Cerebrospinal fluid adenosine deaminase levels and adverse neurological outcome in pediatric tuberculous meningitis. *Infection* 2005; 33:264-66.
21. Ritacco V, Di Lonardo M, Reniero A, Ambroggi M, Barrera L, Dambrosi A, *y col*. Nosocomial spread of human immunodeficiency virus-related multidrug-resistant tuberculosis in Buenos Aires. *J Infect Dis* 1997; 176:748-51.
22. Waisman J, Palmero D, Guemes-Gurtubay J, Videla J, Moretti B, Cantero M, *y col*. Evaluación de las medidas de control adoptadas frente a la epidemia de tuberculosis multirresistente asociada al sida en un hospital hispanoamericano. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2006; 24:71-76.
23. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Rybko A, Perez M *y col*. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: drug susceptibility and clinical outcome. *AIDS* 2007; 21:373-34.
24. Cecchini D, Ambrosioni J, Brezzo C, Corti M, Perez M, Ambroggi M. Tuberculous meningitis in HIV-infected patients: a prognostic score. XVI International AIDS Conference. Toronto. August 13-18, 2006 [abstract CDB0245].
25. Benson C, Kaplan J, Masur H, Pau A, Holmes K. Treating opportunistic infections among HIV infected adults and adolescents: recommendations from CDC, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association/Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2005; 40:S131-235.
26. Bang D, Bengard Andersen A, Thomsen V. Rapid genotypic detection of rifampin and isoniazid-resistant *Mycobacterium tuberculosis* directly in clinical specimens. *J Clin Microbiol* 2006; 44: 2605-08.

Factors related to mortality in tuberculous meningitis: the impact of HIV and multidrug-resistant tuberculosis

Summary **Background:** Prognostic factors of mortality in patients with tuberculous meningitis (TM) vary in different series according to the methodology of each study.

Objective: Description of risk factors of mortality in patients with TM.

Methods: Retrospective study of clinical charts of 151 patients with isolation of *Mycobacterium tuberculosis* from cerebrospinal fluid (CSF) attended at the Muñiz Hospital, Buenos Aires, Argentina (1996-2004). Univariate statistical analyses were performed to identify independent variables associated with death during hospitalization (outcome). The a priori list of potential variables included: previous tuberculosis, neurological signs at admission, HIV infection, infection by a multidrug-resistant strain (MRS, resistant to isoniazid and rifampin), absence of CSF pleocytosis, CSF glucose <30mg/dL, delay in the beginning of treatment >24 hours after hospitalization, extraneural tuberculosis and presence of neuroimaging alterations. Only those variables with a significance level of $p < 0.05$ were considered for the logistic regression (LR) analysis.

Results: The following variables were associated with the outcome on univariate analysis: infection by a MRS (Odds ratio: 4.85; Confidence interval 95%: 2.19-10.6; $p = 0.001$) and by HIV (Odds ratio: 7.49; Confidence interval 95%: 3.02-18.5; $p = 0.00$). Both remain associated in the LR analysis ($p < 0.05$).

Conclusions: The cellular immune response depletion in HIV infected patients and the delay in appropriate antituberculous treatment in patients with MRS may justify the higher mortality rate in this groups.

Key-words: tuberculosis, meningitis, HIV, multidrug-resistant tuberculosis, prognostic factors, mortality.

Desde el hallazgo donde se demostró que el HIV utilizaba para su ingreso en la célula huésped, además de los receptores CD4, de linfocitos T y macrófagos los receptores de citoquinas CCR5 y CXR4, se inició la búsqueda de moléculas que pudieran bloquear dichos receptores con fines terapéuticos (1).

El maraviroc es el primer antagonista del CCR5 investigado en ensayos clínicos de fase III, recientemente aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) en EEUU como tratamiento antirretroviral combinado para adultos infectados con HIV-1 con tropismo CCR-5 y evidencias de replicación del virus y resistencia a múltiples drogas antirretrovirales (2).

Mecanismo de acción

Maraviroc (44,4-difluorociclohexilamida) es una pequeña molécula selectiva, no competitiva y reversible, antagonista del correceptor de citoquina CCR5, que juega un rol fundamental en el proceso de entrada del HIV-1 al huésped a través de la interacción con la gp120 del virus (3). La unión de esta glicoproteína al CCR5 causa un cambio en la estructura de la gp41 que permite la fusión de la envoltura del HIV con la membrana de la célula huésped. Cuando el maraviroc se une al correceptor impide la entrada del virus a la célula huésped (1).

Perfil farmacocinético

El maraviroc se administra por vía oral y su absorción se altera con la coadministración de alimentos. Estudios *in vivo* y utilizando un modelo farmacocinético-farmacodinámico sobre 44 pacientes HIV positivos asintomáticos bajo monoterapia, mostró una reducción del área bajo la curva en un 50% en presencia de alimentos (4).

El maraviroc es metabolizado fundamentalmente por el citocromo P450 (CYP) 3A4 y se elimina en su mayor proporción por vía digestiva (5). La vida media promedio de eliminación de una dosis única de 300 mg administrado a voluntarios sanos es de 10,6 horas (5). En pacientes que recibieron 300 mg dos veces por día, la vida media en el día 10 fue de 22,9 horas (6).

Eficacia terapéutica

La eficacia potencial del maraviroc como una nueva droga antirretroviral en pacientes infectados con HIV-1 y tropismo R5 fue demostrado por Fatkenheuer y colaboradores en estudios de fase I/IIa (6).

Los estudios MOTIVATE I (EEUU y Canadá) y MOTIVATE II (Australia, Europa y América del Norte) demostraron la eficacia del Maraviroc en pacientes experimentados a tres clases de drogas (7-8). Son dos ensayos clínicos multicéntricos, controlados donde se agregó maraviroc en una o dos dosis diaria de 300 mg, o 150 mg si incluían delavirdina vs. placebo a una terapia de fondo optimizada (TFO), previa prueba de resistencia para cada paciente. Los pacientes debían tener una carga viral superior a 5.000 copias/ml y una prueba de tropismo positiva para R5. Los 601 pacientes randomizados en el MOTIVATE I presentaron en el examen basal una CV media de 4.85 log y 168 CD4 (maraviroc una vez por día), 4.86 y 150 CD4 (dos veces por día) y 4.89 log y 163 CD4 (RBO). En los 475 pacientes randomizados en el MOTIVATE II la CV y los CD4 fueron de 4.87, 4.84 y 4.89 log y 174; 182 y 174 células.

En ambos ensayos, cerca del doble de pacientes tratados durante 24 semanas con maraviroc más la terapia de fondo optimizada para una o dos dosis diarias consiguieron niveles de carga viral indetectables (<50 copias/mL HIV RNA) en comparación con los que recibieron placebo más TFO. En MOTIVATE-1, 42,2% y 48,5% vs. el 24,6% ($p<0.0001$) (Figura 1); y en MOTIVATE-2, 40,8% y 45,6% en comparación con el 20,9% ($p<0.0001$). Los pacientes que recibieron maraviroc con una TFO para un tratamiento de una o dos veces al día, también experimentaron un aumento en las células CD4 respecto de los que recibieron placebo. En MOTIVATE-1, 107 células/mm³ y 111 células/mm³ respectivamente, versus 52 células/mm³ ($p<0.0001$); MOTIVATE-2, 112 células/mm³ y 102 células/mm³ respectivamente, frente a 64 células/mm³ ($p<0.0001$) (Figura 1). Los buenos resultados en estos dos ensayos fueron la base fundamental para la aprobación de esta droga por la FDA.

Recientemente se presentaron los resultados de dos subanálisis de los estudios previamente descritos (9-10). En el primero se observó una tendencia a obtener mayor efectividad virológica en los pacientes tratados dos veces diarias,

sobre todo en pacientes que comenzaron el tratamiento con CD4 menor a 50 y CV superior a 100.000 copias (Tabla 1). Los efectos adversos fueron similares en las tres ramas del estudio (9).

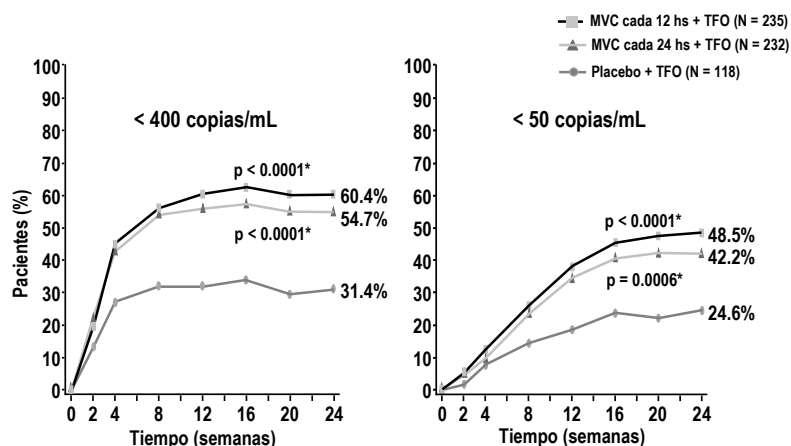
El segundo subanálisis de los estudios MOTIVATE evaluó la eficacia en función del número de drogas activas del TFO (no incluyó darunavir) de acuerdo a un score de susceptibilidad genotípica (Tabla 2 y Figura 2). Los pacientes con una mayor sensibilidad en el score (por ejemplo que no mostraron resistencia a T20 o a lopinavir/r) presentaron mayor posibilidad de obtener CV indetectables (10). Se confirmó así lo demostrado en otros estudios en pacientes con múltiples fallas en los cuales a mayor número de drogas activas, mayor efectividad virológica.

La eficacia y seguridad del maraviroc en pacientes vírgenes de tratamiento se investigó en el estudio MERIT, donde se comparó al efavirenz (11). El maraviroc se administró a 300 mg una vez y dos veces por día debiendo suspenderse la rama de única dosis por mayor posibilidad de falla virológica. Para el estudio se reclutaron 721 pacientes (29% de mujeres) con una edad media de 37 años que recibieron AZT/3TC junto al maraviroc o efavirenz. Las características basales fueron similares en ambas ramas con una media de CV de 4,9 log y de 241 y 254 CD4/ml. En la rama maraviroc dos veces al día (MVC BID) discontinuaron el 11,9% de los pacientes por falta de eficacia comparado con el 4,2% de la rama efavirenz (EFV). En cambio por efectos adversos fue menor la cantidad de pacientes que discontinuaron en la rama de maraviroc (11,9% vs 13,6%) (Tabla 3).

En conclusión hubo igual eficacia virológica para alcanzar niveles inferiores a 400 copias de CV, menor eficacia a las 50 copias y menor número de abandonos por efectos adversos en el grupo maraviroc. Se registró un caso de neoplasia relacionada al sida en el grupo maraviroc versus cuatro en el grupo efavirenz.

Tolerancia

En estudios cortos a diferentes dosis con monoterapia, el maraviroc mostró similares efectos adversos que en el grupo placebo, incluyendo



MOTIVATE I - semana 24
Lalezari, J. et al CROI 2007, Los Angeles Abstract 104bLB

Figura 1. Porcentajes de pacientes con carga viral indetectable a las 24 semanas en el estudio MOTIVATE I.

Tabla 1. Efectividad virológica estudios MOTIVATE I y II

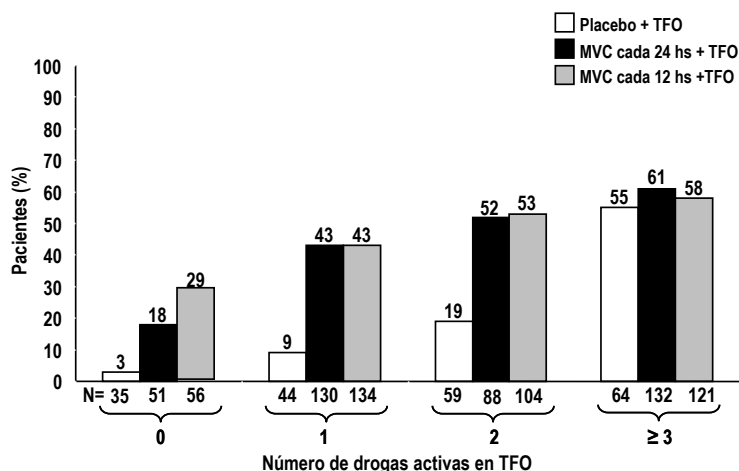
	Placebo + TFO: %<50 / <400 copias/mL	MVC QD + TFO: %<50 / <400 copias/mL	MVC BID + TFO: %<50 / <400 copias/mL
Total	23% / 28% (N=209)	44% / 55% (N=414)	45% / 61% (N=426)
No drogas activas en TFO (basadas en test geno o fenotípicos)	3% / 6% (N=35)	18% / 26% (N=51)	29% / 41% (N=56)
CD4+ basales < 50 cel/mm ³	3% / 5% (N=37)	11% / 20% (N=85)	20% / 31% (N=85)
Screening HIV-1-RNA ≥100,000 copias/mL	11% / 16% (N=84)	28% / 45% (N=170)	35% / 52% (N=176)

Tabla 2. Efectividad virológica estudios MOTIVATE I y II de acuerdo a drogas del TFO

	Placebo + TFO <50/<400 copias/mL	Maraviroc diario + TFO <50/<400 copias/mL	Maraviroc dos veces día + TFO <50/<400 copias/mL
Total	25% / 30% (N=207)	48% / 61% (N=408)	48% / 65% (N=419)
Enfuvirtida/ 1ºuso/no mutaciones	36% / 40% (N=58)	64% / 75% (N=91)	53% / 75% (N=109)
Lopinavir/r 1ºuso/no mutaciones	50% / 60% (N=10)	74% / 96% (N=27)	70% / 87% (N=23)

astenia, náuseas, cefalea y gingivitis leves o moderados y sin anomalías clínicas o de laboratorio significativas (6).

En los estudios MOTIVATE I y II la suspensión por eventos adversos se produjo en el 4,7% y 4,9% (una toma diaria) respectivamente, en el 4,3% y



Nelson, M. et al CROI 2007, Los Angeles Abst 104bLa; van der Ryst E, et al. 4th IAS Conf. 2007; Sydney, Abst WEPEB115LB

Figura 2. MOTIVATE I y II: Porcentajes de pacientes con carga viral < de 50 copias/ml de acuerdo al número de drogas activas en el TFO (24 semanas de tratamiento).

Tabla 3. Eficacia y seguridad del estudio MERIT

Resultados a las 48 semanas de tto	MVC cada 12 hs + AZT/3TC (N=360)	EFV + AZT/3TC (N=361)	Diferencia
HIV ARN <400 copias/mL, %	70.6	73.1	-3.0 (-9.5)
HIV RNA <50 copias/mL, %	65.3	69.3	-4.2 (-10.9)
Cambios en la media de CD4/mm ³	170	143	26 (7-46)
Pacientes con eventos C3	6 (1.7)	12 (3.3)	

3,7% para dos tomas diarias y en un 5,1% y 2,2% de las ramas placebo respectivamente (8-9). Los efectos adversos más frecuentes fueron digestivos (náuseas, vómitos y diarrea), astenia, tos y cefalea, muy similares en las ramas maraviroc y placebo. Hubo una mayor frecuencia de rinofaringitis en la rama maraviroc. Las anomalías de laboratorio fueron también similares en ambas ramas y en baja frecuencia. Se observó un 7,8%, 9,2% y 6,2% de aumento de enzimas hepáticas y bilirrubina en las ramas maraviroc de dosis una y dos veces por día y en la rama placebo, respectivamente.

En el análisis de los datos combinados de los dos estudios MOTIVATE no parece haber riesgo aumentado a neoplasias hematológicas o a tumores sólidos en el grupo maraviroc, aunque se observó un mayor número de cuadros seudogripales, infecciones por herpes simplex e infecciones por candida en este grupo (12). En el estudio MERIT hubo mayores efec-

tos secundarios grado 3/4 en el grupo efavirenz, similar aumento de transaminasas grado 3/4 en ambos grupos y mayor incremento de lípidos en el grupo efavirenz (11).

Interacciones a drogas

Distintos estudios muestran las potenciales interacciones del maraviroc con otras drogas, tanto en voluntarios sanos como en personas HIV positivas.

In vitro es un débil inhibidor de las CYP 1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A4 (13). La farmacocinética del maraviroc fue alterado por potentes inhibidores e inductores de la CYP3A4. La rifampicina y el efavirenz, inductores de CYP 3A4, disminuyen los niveles plasmáticos del maraviroc, mientras que otros inductores como tipranavir con bajas dosis de ritonavir no han tenido un efecto significativo en voluntarios sanos. Tampoco ha presentado interacciones de jerarquía con el tenofovir (14-16). Saquinavir, atazanavir, ritonavir y ketoconazol aumentan la C_{max} y el área bajo la curva del maraviroc (15-17).

Maraviroc en pacientes con correceptores no R5

La seguridad del maraviroc en pacientes con receptores X4 y duales o mixtos fue investigada en un estudio piloto donde se incluyeron 186 pacientes experimentados divididos en tres ramas (TFO + maraviroc 150 mg dos veces /día; TFO + maraviroc 150 mg una vez por día y TFO + placebo). El estudio mostró menor eficacia virológica en los grupos tratados con maraviroc pero con un incremento en los linfocitos CD4 (18).

Indicaciones

Maraviroc, está indicado como tratamiento antirretroviral combinado para adultos infectados con HIV-1 con tropismo CCR-5 y evidencias de replicación del virus y resistencia a múltiples drogas antirretrovirales. Su uso no está recomendado en pacientes que presen-

ten tropismo para el correceptor CXR4 o dual/mixto. El tropismo al HIV se evalúa actualmente utilizando el test Trofile (*Monogram Biosciences*).

Dosis

La dosis de maraviroc recomendada es de 300 mg dos veces por día cuando se administra sin un potente inductor o inhibidor de la CYP 3A4 (INTR; tipranavir/ritonavir; nevirapina, etc.). Si se administra con inductores de la CYP 3A4 como por ejemplo un inhibidor de la proteasa (excepto tipranavir/ritonavir), claritromicina, itraconazol o ketoconazol la dosis disminuye a 150 mg dos veces por día y si se administra con efavirenz o rifampicina u otros inductores de la CYP 3A4 la dosis es de 600 mg dos veces por día. Puede administrarse con o sin alimentos, ya que la disminución en la absorción que provocan los mismos no ha alterado la eficacia de la droga en los ensayos clínicos detallados con anterioridad.

Maraviroc y embarazo

No se ha demostrado malformaciones fetales en animales de experimentación, pero como este hecho no es predictivo de la respuesta en seres humanos se considera una droga categoría B (2).

Maraviroc en la práctica clínica

Contar en breve en nuestro país con el primer antagonista de R5 será un importante aporte para optimizar el tratamiento antirretroviral en pacientes con múltiples fallas que tengan pocas opciones de ser rescatados y alcanzar la supresión viral.

La utilización potencial de maraviroc en pacientes vírgenes de tratamiento, con disminución moderada de CD4, es una interesante posibilidad ha seguir siendo explorada teniendo en cuenta el novedoso mecanismo de acción de esta droga.

Referencias

1. Castagna A, Biswas P, Beretta A, et al. The appealing story of HIV entry inhibitors: from discovery of biological mechanisms to drug development. *Drugs* 2005; 65 (7): 879-904.
2. FDA News y www.pfizer.com ; 06 de agosto de 2007.
3. Palani A, Tagat JR. Discovery and development of small- (CA) molecule chemokine coreceptor CCR5 antagonists. *J Med Chem* 2006; 49 (10): 2851-7.
4. Rosario MC, Poland B, Sullivan J, et al. A pharmacokinetic pharmacodynamic model to optimize the phase IIa development program of maraviroc. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Jun; 42 (2): 183-91.
5. Walker DK, Abel S, et al. Species differences in the disposition of the CCR5 antagonist, UK-427,857, a new potential treatment for HIV. *Drug Metab Dispos* 2005 Apr; 33 (4): 28. 587-95.
6. Fatkenheuer G, Pozniak AL, Johnson MA, et al. Efficacy of short-term monotherapy with maraviroc, a new CCR5 antagonist in patients infected with HIV-1. *Nat Med* 2005 Nov; 11 (11): 1170-2.
7. Lalezari J, Goodrich J, DeJesus E, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 24-week results from a phase 2b/3 study in the US and Canada; 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007 Feb 25-28; Los Angeles (EE.UU.).
8. Nelson M, Fatkenheuer G, Konourina I, et al. Efficacy and safety of maraviroc plus optimized background therapy in viremic, ART-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1 in Europe, Australia and North America: 24-week [abstract no. 104aLB]. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2007 Feb 25-28; Los Angeles (EE.UU.).
9. Gulick RM, van der Ryst E, Lampiris H, et al. Efficacy and safety of once-daily (QD) compared with twice-daily (BID) maraviroc plus optimized background therapy (OBT) in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic-HIV-1: 24-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies; 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEPEB116LB.
10. Van der Ryst E, Cooper D, Konourina I, et al. Efficacy of maraviroc in combination with at least one other potent new antiretroviral drug: 24-week combined analysis of the MOTIVATE 1 and 2 studies; 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WEPEB115LB.
11. Saag M, Prudence I, Jayvant H et al. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc versus efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV] / lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naïve patients infected

- with R5 HIV-1: week 48 results of the MERIT study. 4th International AIDS Society Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; July 22-25, 2007; Sydney, Australia. Abstract WESS104.
12. FDA Maraviroc Review Team. FDA cover memorandum [online]. Available from URL: <http://www.fda.gov/ohrms/dock-ets/ac/07/briefing/2007-4283b1-00-index.htm> (Accessed 2007april2).
 13. Hyland R, Jones B, Muirhead G. In vitro assessment of the CYP-based drug-drug interaction potential of UK-427,857 [abstract no. 5.9]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology and HIV Therapy; 2004 April 1-3; Roma.
 14. Jenkins T, Abel S, et al. The effect of P450 inducers on the pharmacokinetics of CCR5 antagonist UK-427,857, in healthy volunteers [abstract no. 5.4]. 5th International Workshop on Clinical Pharmacology and HIV Therapy; 2004 Apr 1-3; Roma.
 15. Muirhead G, Russell D et al. Effects of tenofovir on the pharmacokinetics of the novel Opportunistic Infections; CCR5 inhibitor UK-427,857 [abstract no. P282]. 7th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection; 2004 Nov 14-18, Glasgow.
 16. Abel S, Taylor-Worth R, et al. Effect of boosted tipranavir on the pharmacokinetics of maraviroc (UK 427,857) Multiple dose study to in healthy volunteers [abstract no. LBPE4.3/15]. 10th Europe an AIDS Conference; 2005 Nov 17-20; Dublin.
 17. Abel S, Russell D, et al. The effect of CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of CCR5 antagonist UK-427,857 in healthy volunteers. 5th Workshop on Clinical Pharmacology and HIV Therapy: 2004 apr 1-3 Roma.
 18. Mayer H et al. Pilot study evaluating the safety of maraviroc in patients with non-R5 HIV-1; Abs.THL B0215, 16th IAC 2006.

Maraviroc, the first antiretroviral antagonist of CCR5 chemokine co-receptor

Summary *Maraviroc is a member of a therapeutic class called CCR5 co-receptor antagonists.*

Maraviroc selectively binds to the human chemokine receptor CCR5 present on the cell membrane, preventing the interaction of HIV-1 gp120 and CCR5 necessary for CCR5-tropic HIV-1 to enter cells.

According to 24-week interim results of two large, ongoing phase IIb/III trials (MOTIVATE-I and MOTIVATE-II) conducted in triple class-experienced patients infected with R5-tropic HIV-1, a significantly greater reduction in viral load occurred in patients receiving maraviroc 150 or 300 mg once or twice daily plus optimised background therapy compared with placebo plus OBT.

The CD4+ cell count was increased to a significant greater extent with maraviroc once or twice daily plus OBT (106.3 cells/mm³), compared with placebo plus OBT, (57.4 cells/mm³), in the MOTIVATE-I and -II trials.

In general, maraviroc was well tolerated in treatment-experienced patients infected with R5-tropic at dosages of up to 300mg twice daily. The majority of adverse events were graded as mild to moderate and included cough, pyrexia, upper respiratory tract infections, rash, musculoskeletal symptoms, abdominal pain and dizziness.

The MERIT Study in naïve patients showed non-inferiority of maraviroc vs. efavirenz to obtain <400 but not the <50 copies/mL. CD4 cell count increase for maraviroc was greater than for efavirenz. Maraviroc was better tolerated than efavirenz with fewer discontinuations due to adverse events.

Key word: maraviroc, CCR5 antagonist; HIV; antiretroviral therapy; HAART; resistance; OBT treatment.

Riesgo persistente de acidosis láctica después de suspender el tratamiento antirretroviral. Reporte de 2 casos

Lorena Abusamra*, Isabel Casetti†, Mara Huberman†, Alejandro Krolewiecki*.

Resumen La implementación de la terapia HAART es ampliamente beneficiosa para los pacientes HIV positivos. Dentro de la toxicidad debido al uso crónico del tratamiento antirretroviral se encuentran los síndromes metabólicos que van desde cambios corporales hasta acidosis láctica. El manejo de los pacientes con hiperlactatemia sintomática incluye la suspensión de los antirretrovirales (ARV), pero el mejor tratamiento aún no fue definido.

Aquí reportamos 2 casos de hiperlactatemia sintomática con acidosis láctica que ocurrieron luego de la discontinuación del tratamiento ARV. El primer paciente suspendió los ARV por neuropatía periférica; 4 semanas después de la interrupción del TARV presentó síndrome de acidosis láctica y falleció; el caso 2 presentó debilidad neuromuscular por lo que se suspendieron los ARV; dos semanas después presentó síndrome de acidosis láctica y se recuperó totalmente tras haber recibido tratamiento de soporte con L-carnitina y complejo vitamínico B.

Conclusiones: Hiperlactatemia debe ser sospechada en todo paciente con manifestaciones de toxicidad mitocondrial; la suspensión del TARV no garantiza la disminución inmediata del riesgo de desarrollar síndrome de acidosis láctica en pacientes con hiperlactatemia; es necesario monitorear los niveles de ácido láctico hasta su normalización, aún luego de la interrupción del TARV.

Palabras clave: HIV, tratamiento antirretroviral, toxicidad mitocondrial, hiperlactatemia, acidosis láctica.

*Fundación Huésped. Buenos Aires, Argentina.

†Helios Salud. Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia: Lorena Abusamra.

Dirección Postal: Angel Peluffo 3932.

1202 Ciudad de Buenos Aires.

Teléfono: 011-4981-7777. Fax: 011-4982-4024.

email: abusamra@huesped.org.ar

Introducción

El advenimiento de la terapia antirretroviral de alta eficiencia (HAART) en el año 1996 marcó un cambio radical en lo referente a la evolución de la infección por HIV y sida (1-7).

Los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (NRTI) fueron las primeras drogas en demostrar efectividad contra el HIV en la década del 80 (8), seguidas por los inhibidores de proteasa (IP) e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (NNRTI) cuya combinación conformaron a mediados de los 90 la terapia HAART utilizada hasta la actualidad (9-12).

A partir de entonces se observó, por un lado, una drástica disminución en el número de infecciones oportunistas y muerte asociadas al HIV (1-7) y por el otro, un aumento de los efectos adversos a mediano y largo plazo propios de cada fármaco (15-18) a consecuencia del aumento en la expectativa de vida de los pacientes.

Los síndromes metabólicos producto del consumo crónico de antirretrovirales (ARV) son uno de los temas de mayor preocupación pudiendo encontrarse desde alteraciones asintomáticas del laboratorio hasta acidosis láctica de consecuencia fatal (13, 18).

El manejo adecuado de los pacientes con hiperlactatemia sintomática no ha sido establecido todavía, aunque existe consenso acerca de la interrupción de los ARV (13, 16). El tiempo que transcurre hasta la normalización de los parámetros del laboratorio es variable y puede durar hasta varios meses (19, 20).

El diagnóstico del síndrome de acidosis láctica se realiza mediante la determinación de un lactato sérico > 5 mmol/mL, acidosis y clínica compatible.

Nosotros reportamos 2 casos de hiperlactatemia sintomática con acidosis láctica asociada al uso de ARV luego de varios días de suspender los mismos.

Caso 1

Paciente de 30 años de edad, sexo masculino, clasificación CDC A3 (21). Inició terapia HAART que incluía estavudina, didanosina y efavirenz con buena respuesta virológica.

A los 13 meses de comenzado el tratamiento desarrolló neuropatía periférica grado 2 (22) por lo cual se le indicó que suspendiera los ARV. Una deter-

minación de ácido láctico realizada en ese momento mostró un valor de 5 mmol/L (rango normal: 0-2,1; grado 2 de toxicidad) (22). Nueve días después evolucionó con franca mejoría subjetiva y clínicamente estable. Luego de 4 semanas de la suspensión del TARV el paciente consultó por disnea progresiva hasta grado 3 (22), fatiga y síndrome *flu-like*. El estado ácido base mostraba: pH: 6,9; bicarbonato: 17; pCO₂: 18, lo que corresponde a una acidosis grado 4 (22).

El mismo día presentó un paro cardíaco y falleció.

Caso 2

Paciente de 35 años de edad, sexo femenino, HIV + clasificación C3 (21) (antecedentes de encefalitis toxoplásmica). Comenzó ARV con estavudina, lamivudina, indinavir y bajas dosis de ritonavir, rotando luego los 2 últimos por nelfinavir. Después de 10 meses de tratamiento la paciente consultó por debilidad y paresia en miembros inferiores por lo que se consideraron los siguientes diagnósticos diferenciales: compresión medular por lesión tumoral, síndrome de Guillén-Barré (de causa tóxica o infecciosa) y síndrome de debilidad neuromuscular asociado al HIV. A partir de estas sospechas diagnósticas, se realizaron distintos estudios complementarios: la RNM de columna no evidenció compresión medular; del líquido cefalorraquídeo obtenido por punción lumbar se obtuvo un físico-químico normal con cultivos negativos para gérmenes comunes, micobacterias y hongos. Finalmente se realizó un electromiograma que informó: signos electromiográficos de polineuropatía distal simétrica en ambos miembros inferiores con actividad de denervación parcial, con lo que se realizó el diagnóstico de síndrome de debilidad neuromuscular asociado al HIV (HANWS) (23) y se suspendió el tratamiento antirretroviral. Dos semanas después de la interrupción la paciente presentó disnea, fiebre y dolor abdominal difuso. En ese momento el lactato venoso era de 4,4 mmol/L (normal hasta 2,1; toxicidad grado 2) (22), pH arterial de 7,35 y bicarbonato de 18,1. Se decidió comenzar tratamiento con L-carnitina y complejo vitamínico B. La paciente evolucionó favorablemente sin secuela.

Discusión

Los NRTI fueron la primera familia de antirretrovirales en la práctica clínica y en la actualidad, a pesar de haber pasado más de dos décadas de uso, continúan siendo parte fundamental en la terapia con-

tra el HIV. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición de la transcriptasa reversa viral. Estos fármacos también inhiben la ADN polimerasa gama humana (que parece ser particularmente susceptible a la inhibición) por lo cual interfieren en la replicación del ADN mitocondrial (ADNm) (24, 25). Este sería uno de los mecanismos propuestos de toxicidad relacionada con NRTI, lo que daría lugar a una disfunción mitocondrial relacionada con la producción de bajos niveles de ATP y finalmente aumento del ácido láctico. No todos los miembros de esta familia de drogas inhiben la enzima con igual intensidad. El mayor grado de inhibición lo exhibe zalcitabina (en desuso) seguido en por DDI, D4T, AZT y por último 3TC, FTC, ABC y TDF que muestran mínima inhibición del ADNm.

Las entidades clínicas asociadas a toxicidad mitocondrial son variables y, como se muestra en la Tabla 1, diferentes fármacos se relacionan en mayor o menor medida con cada una de ellas.

Tabla 1. Manifestaciones clínicas debidas a toxicidad mitocondrial

Hiperlactatemia/acidosis láctica	D4T>DDI>AZT
Neuropatía periférica	DDC>D4T>DDI
HANWS	D4T
Lipoatrofia	D4T>AZT
Pancreatitis	DDI>D4T
Esteatosis hepática	D4T
Miopatía	AZT

Actualmente no se recomienda dosar sistemáticamente los niveles de ácido láctico, sino solo en los casos sintomáticos (19, 26). McComsey y col. reportaron una serie de 299 pacientes a la que se le realizó 4 determinaciones de ácido láctico a lo largo de 24 meses. Los únicos predictores de hiperlactatemia fueron colesterol basal alto y uso de D4T. De 16 pacientes con lactato sérico elevado, solo 4 desarrollaron síntomas compatibles con síndrome de acidosis láctica. Los autores concluyeron que no es necesario discontinuar o cambiar los NRTI en pacientes con hiperlactatemia asintomática (27).

Se ha demostrado que los cambios en los niveles de ácido láctico son precedidos por cambios en los niveles de ADN mitocondrial (ADNm) medido en células de sangre venosa, lo que permitiría utilizar este marcador para predecir el desarrollo de hiperlactatemia en pacientes en tratamiento (13, 26). Un estudio clínico propuso determinar la razón ADNm/ADN nuclear (ADNn) de muestras de sangre periférica de pacientes HIV positivos y voluntarios sanos,

utilizando la técnica de PCR. En este ensayo se evaluaron 3 grupos de sujetos: 1) voluntarios sanos HIV negativos; 2) pacientes HIV+ asintomáticos vírgenes de TARV y 3) pacientes HIV+ con hiperlactatemia sintomática relacionadas con el uso de NRTI. El tercer grupo mostró una reducción estadísticamente significativa de la razón ADNm/ADNn siendo un 68% menor que en el grupo 1 y 43% menor que en el segundo grupo. Después de discontinuar la terapia ARV hubo un aumento significativo en la razón ADNm/ADNn. En el seguimiento en el tiempo de estos pacientes, la disminución del ADNm fue anterior al aumento del ácido láctico (24). Cherry y col. (28) determinaron el contenido de ADNm en células mononucleares de sangre periférica y de tejido adiposo de pacientes en TARV usando el ensayo de PCR en tiempo real. Ellos observaron una disminución significativa del ADNm solo en el tejido adiposo de miembros inferiores de aquellos pacientes que recibían al menos un didesoxinucleótido (dNRTI: DDI, D4T o DDC). Esta depleción ocurrió rápidamente después del comienzo del dNRTI y fue reversible al suspender la droga.

El diagnóstico de hiperlactatemia sintomática representa un desafío para el médico clínico. La mayoría de los pacientes presentan síntomas inespecíficos, siendo los más frecuentes fatiga, náuseas, vómitos, dolor abdominal y pérdida de peso. La determinación de los niveles de lactato sérico por arriba del valor normal, ayuda al diagnóstico.

El tratamiento de la acidosis láctica no está claramente establecido. Se recomienda suspender el TARV y algunos autores han propuesto el uso de L-carnitina, tiamina, riboflavina, coenzima Q y/o antioxidantes (29, 30).

Nosotros reportamos dos pacientes que presentaron síntomas de hiperlactatemia luego de la suspensión del tratamiento antirretroviral. En el primer caso, el paciente consultó por neuropatía periférica lo cual motivó la interrupción del TARV que incluía D4T y DDI. Moore y col evaluaron los factores de riesgo para desarrollar neuropatía periférica en más de 1000 pacientes y encontraron que el riesgo relativo de neuropatía periférica era aproximadamente 3,5 y 2 veces mayor en aquellos que recibían la combinación de D4T y DDI respectivamente, que los que recibían DDI o D4T por separado (31). En este paciente se demostró un aumento del ácido láctico asociado a la neuropatía que mejoró pocos días después de la suspensión del tratamiento ARV. Sin embargo, 4 semanas después el paciente fue internado por un cuadro de acidosis grave sin otra causa subyacente y sin recibir medicación, por lo que se

interpretó como un cuadro de lactacidemia asociada a NRTI. Aunque no se han publicado casos similares, se ha sugerido en una revisión que la normalización del ácido láctico en pacientes que suspenden los ARV puede demorar hasta 3-6 meses (19).

En la segunda paciente se diagnosticó HANWS ya que presentaba clínica compatible y su esquema antirretroviral contenía D4T. Se describieron 69 pacientes con HANWS de los cuales 61 recibían un régimen ARV que contenía D4T (23). Esta paciente, a pesar de haber discontinuado el tratamiento, presentó a las 2 semanas hiperlactatemia sintomática con acidosis por lo que recibió L-carnitina y complejo vitamínico B con buena evolución. No está claro cuál o cuáles son los factores que determinaron un desenlace u otro en estos dos pacientes. La característica común en ambos fue el desarrollo del síndrome de acidosis láctica varios días después de la interrupción de la terapia HAART.

Es importante la determinación de los niveles de ácido láctico y el estado ácido base ante la sospe-

cha clínica de hiperlactatemia en pacientes que están siendo tratados con NRTI.

Conclusión

Los NRTI se relacionan con varios síndromes relacionados con disfunción mitocondrial. En pacientes sintomáticos es necesario considerar el síndrome de acidosis láctica y ante la confirmación del cuadro, es fundamental la suspensión del TARV. También es importante tener en cuenta que la sola interrupción del tratamiento puede ser insuficiente para la resolución inmediata de la hiperlactatemia y no implica que el riesgo de desarrollar un síndrome de acidosis láctica haya desaparecido.

En base a nuestros hallazgos los que deberían ser confirmados con un número mayor de casos podría ser relevante el seguimiento cercano de estos pacientes hasta que los valores de lactato sérico elevados hayan regresado a la normalidad.

Referencias

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 1998; 338:853-60.
2. Ledergerber B, Egger M, Erard V, et al. AIDS-related opportunistic illnesses occurring after initiation of potent antiretroviral therapy. The Swiss HIV Cohort Study. *JAMA* 1999; 282:2220-6.
3. Hogg RS, O'Shaughnessy M, Gataric N et al. Decline in deaths from AIDS due to new antiretrovirals. *Lancet* 1997; 349:1294.
4. Hogg RS, Heath KV, Yip B et al. Improved survival among HIV-infected individuals following initiation of antiretroviral therapy. *YAMA* 1998; 279:450-4.
5. Sendi P, Bucher HC, Craig B, et al. Estimating AIDS-free survival in a severely immunosuppressed asymptomatic HIV-infected population in the era of antiretroviral triple combination therapy. *Swiss HIV Cohort Study. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999; 20: 376-81.
6. Hogg RS, Yip B, Montaner JS, et al. Improved survival among HIV-infected patients after initiation of triple-drug antiretroviral regimens. *CMAJ* 1999; 160 (5): 659-65.
7. Lima V, Hogg RS, Harrigan PR, et al. Continued improvement in survival among HIV-infected individuals with newer forms of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2007; 21(6): 685-92.
8. DeVita VT Jr, Broder S, Fauci AS, et al. Developmental therapeutics and the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1987 Apr; 106(4): 568-81.
9. Moyle G, The emerging roles of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors in antiretroviral therapy. *Drugs* 2001; 61 (1): 19-26.
10. Bowersox J. Nevirapine approved by FDA. *Food and Drug Administration. NIAID AIDS Agenda.* 1996 Sep;:10.
11. Vella S. Rationale and experience with reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1995;10 Suppl 1:S58-61.
12. Lipsky J. Antiretrovirals drugs for AIDS. *Lancet* 1996; 348 (9030): 800-3.
13. Montaner JS, Côté HC, Harris M et al. Mitochondrial toxicity in the era of HAART: evaluating venous lactate and peripheral blood mitochondrial DNA in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 34 Suppl 1: S85-90.
14. Côté HC, Yip B, Asselin J, et al. Mitochondrial:nuclear DNA ratios in peripheral blood cells from human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients who received selected HIV antiretroviral drug regimens. *J Infect Dis* 2003; 187(12): 1972-6.
15. Songa PM, Castelnuovo B, Mugasha EB, et al. Symptomatic hyperlactatemia associated with nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitor use in HIV-infected patients: a report of 24 cases in a resource-limited setting (Uganda). *Clin Infect Dis* 2007; 45 (4): 514-7.
16. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, et al. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 31 (1):162-6.
17. Aberg JA. Management of dyslipidemia and other cardiovascular risk factors in HIV-infected patients: case-based review. *Top HIV Med* 2006; 14(4): 134-9.

18. Sweer DE. Metabolic complications of antiretroviral therapy. *Top HIV Med* 2005; 13(2): 70-4.
19. McComsey G, Loneragan JT. Mitochondrial dysfunction: patient monitoring and toxicity management. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2004 Sep 1; 37 Suppl 1: S30-5.
20. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced lactic acidosis. *AIDS* (London, England). 2000 Dec 1; 14(17): 2801-2.
21. MMWR. December 18, 1992 / 41(RR-17) 1993 Revised Classification System For HIV Infection and Expanded Surveillance Case Definition for AIDS Among Adolescents and Adults.
22. DAIDS grading scale. Division of AIDS table for grading the severity of adult and pediatric adverse events. Dec 2004.
23. HIV Neuromuscular Syndrome Study Group. HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. *AIDS* (London, England). 2004 Aug 20; 18(12): 1751.
24. Lewis W, Day BJ, Copeland WC. Mitochondrial toxicity of NRTI antiviral drugs: an integrated cellular perspective. *Nature reviews*. 2003 Oct; 2(10): 812-22.
25. Moyle G. Mechanisms of HIV and nucleoside reverse transcriptase inhibitor injury to mitochondria. *Antiviral therapy*. 2005; 10 Suppl 2: M47-52.
26. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002 Mar 14; 346(11): 811-20.
27. McComsey GA, Yau L. Asymptomatic hyperlactataemia: predictive value, natural history and correlates. *Antiviral therapy*. 2004 Apr; 9(2): 205-12.
28. Cherry CL, Nolan D, James IR, McKinnon EJ, Mallal SA, Gahan ME, et al. Tissue-specific associations between mitochondrial DNA levels and current treatment status in HIV-infected individuals. *Journal of acquired immune deficiency syndromes* (1999). 2006 Aug 1; 42(4): 435-40.
29. Pedrol E, Ribell M, Deig E, Villa Mdel C, Miro O, Garrabou G, et al. Treatment of symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis in HIV+ patients under nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Medicina clinica*. 2005 Jul 9; 125(6): 201-4.
30. Claessens YE, Cariou A, Chiche JD, Dauriat G, Dhainaut JF. L-Carnitine as a treatment of life-threatening lactic acidosis induced by nucleoside analogues. *AIDS* (London, England). 2000 Mar 10; 14(4): 472-3.
31. Moore RD, Wong WM, Keruly JC, McArthur JC. Incidence of neuropathy in HIV-infected patients on monotherapy versus those on combination therapy with didanosine, stavudine and hydroxyurea. *AIDS* (London, England). 2000 Feb 18; 14(3): 273-8.

Persistent risk of life threatening lactic acidosis after stopping antiretrovirals. Report of two cases

Summary *The implementation of HAART is highly beneficial for HIV infected patients. Toxicities like the metabolic syndromes were found with chronic therapy and range from body changes to hyperlactatemia with life threatening lactic acidosis. The management of patients with symptomatic hyperlactatemia includes stopping antiretrovirals (ARV), but its best therapy has not been defined.*

This report describes two cases of symptomatic hyperlactatemia associated with ARVs, with lactic acidosis occurring after ARV discontinuation.

The first patient developed peripheral neuropathy and ARVs were stopped. Four weeks after stopping therapy the patient developed lactic acidosis syndrome and died. Case 2, ARVs were stopped due to HIV-associated neuromuscular weakness syndrome. Two weeks later she developed lactic acidosis syndrome. She was treated with L-carnitine and Vitamin B complex. She recovered without sequelae.

Conclusions: Hyperlactatemia should be suspected in patients with other manifestations of mitochondrial dysfunction.

The timing of the described events after stopping therapy underlines the increased risk of lactic acidosis in patients with hyperlactatemia even after stopping ARVs.

Careful monitoring of patients with hyperlactatemia should be kept after stopping therapy at least until normalization of lactate levels.

Key words: HIV, antiretroviral therapy, mitochondrial dysfunction, hyperlactatemia, lactic acidosis.

Dificultades potenciales en la implementación a nivel comunitario de la vacunación contra el HIV: lecciones de la vacunación contra la hepatitis B

Samuel R Friedman^{*}, Melissa Bolyard[†], Carey Maslow[‡],
Pedro Mateu-Gelabert[§], Milagros Sandoval^{||},
Paul Ritvo[¶], Jonathan Zenilman^{**}.

Resumen Una manera de estudiar los posibles obstáculos que pudieran surgir en futuras campañas de vacunación contra el HIV es investigar qué respuesta hubo a la vacuna contra la hepatitis B, y qué sensaciones generan los programas de vacunación, tanto los que se están llevando a cabo actualmente, como los proyectados para el futuro. 465 personas de un barrio de la ciudad de Nueva York habitado por minorías étnicas fueron entrevistadas y se les efectuó serología para hepatitis B. La inmunidad inducida por vacuna resultó más baja (13%) entre personas mayores de 25 años que entre personas más jóvenes (53%). De 101 personas entrevistadas sobre su opinión acerca de la vacunación, el 25% manifestó creer que, en general, no era seguro vacunarse; 20% desconfiaba de la vacunación a raíz de programas racistas llevados a cabo en el pasado, como el estudio de sífilis Tuskegee. Pocos declararon haber sido desalentados de vacunarse contra la gripe o la hepatitis B. Madres y doctores fueron señalados como las personas cuyos consejos se seguirían a la hora de decidir si vacunarse o no. Dadas las dificultades que ha habido en muchos países a la hora de implementar campañas de vacunación contra la hepatitis B, entre otras, y la oposición política o comunitaria a esas campañas, sería prudente preparar el terreno para una campaña de vacunación contra el HIV mucho antes de que aparezca la vacuna. Es

^{*} Institute of AIDS Research, National Development and Research Institutes, Inc., New York, NY.

[†] CUNY-Borough of Manhattan Community College, New York, NY, USA.

[‡] Center for Comprehensive Care, St. Luke's /Roosevelt Hospital Center.

[§] Institute of AIDS Research, National Development and Research Institutes, Inc., New York, NY.

^{||} Institute of AIDS Research, National Development and Research Institutes, Inc., New York, NY.

[¶] School of Kinesiology and Health Sciences and Department of Psychology, York University, Toronto, Ontario, Canada; and Departments of Medicine and Health Policy Management and Evaluation, University of Toronto, Toronto General Hospital, Toronto, Ontario, Canada.

^{**} Infectious Diseases Division, Johns Hopkins Bayview Medical Center, Baltimore, MD.

Correspondencia: Samuel R Friedman.

National Development and Research Institutes. 71 West 23d Street, 8th floor. New York, NY 10010, USA 212 845 4467.

necesario investigar sobre formas de mejorar la implementación de estas campañas, y para entender cómo conseguir y mantener apoyo comunitario para las mismas, incluso ante una potencial oposición organizada.

Palabras clave: vacunación, HIV, hepatitis B, preparación de la comunidad, oposición de la comunidad, implementación de programas.

Introducción

Dada la considerable dificultad que entraña el desarrollo de una vacuna contra el HIV, es probable que no haya ninguna disponible por varios años (1). Cuando aparezca la vacuna, si es que aparece, será importante reducir al mínimo las demoras o dificultades que puedan surgir a la hora de lograr una adecuada cobertura y la aceptación de las comunidades. Si bien aquellos que pertenecemos a la "comunidad de investigación, prevención y tratamiento del sida" tenemos una tendencia a creer que los efectos desastrosos que tiene la infección por HIV en el individuo, la familia y la comunidad harán que la vacuna sea aceptada rápidamente por la gran mayoría, hay motivos para creer que esa aceptación puede ser mucho más lenta de lo que se podría suponer (2-4). Algunos de esos motivos son la larga historia de oposición a las vacunas en varios países, la poca respuesta que hubo a la vacunación contra la hepatitis (que en este aspecto, como se verá más adelante, es un modelo razonable para la vacunación contra el HIV), y los datos presentados a continuación, provenientes de un estudio llevado a cabo en un barrio empobrecido de la ciudad de Nueva York en el que la hepatitis y el HIV han sido causa de gran morbilidad y mortalidad.

Historia de oposición a las vacunas

La oposición a las vacunas puede apoyarse en varios argumentos y puede expresarse a través de distintos canales sociopolíticos. El temor a los efectos secundarios que pudiera tener una vacuna, expresado en parte por líderes nacionales, demoró u obstaculizó las campañas de vacunación contra la polio en Nigeria y la India, entre otros, permitiendo que 13 países que habían erradicado este mal volvieran a padecerlo (5, 6).

En 1998, Francia suspendió inmunizaciones contra la hepatitis B en preadolescentes porque existía el temor de que esa vacuna indujera enfermedades neurológicas desmielinizantes (7). La oposición política a los avances que reducían las consecuencias clínicas de las relaciones sexuales "ilícitas" demoró la aprobación por parte de la Administración Federal de Drogas de los Estados Unidos de la vacuna contra el papilomavirus humano (HPV), y ha generado gran controversia acerca de las recomendaciones para la vacunación infantil contra el HPV (8). Hasta donde pudimos determinar, no ha habido una oposición semejante en Argentina, si bien hubo una controversia entre médicos a fines del siglo veinte sobre la seguridad de la vacuna contra la meningitis meningocócica tipo B (comunicación personal, Sergio Maulen, 25 de abril de 2007).

Poca respuesta a la vacuna contra la hepatitis

Dado que es posible distinguir serológicamente la inmunidad contra la hepatitis B inducida por la vacuna de aquella que da la infección común, se puede aprovechar la experiencia de inmunización contra la hepatitis B para evaluar las dificultades de implementación que enfrentarán las potenciales vacunas contra el HIV. Como la hepatitis B se transmite sexual y parenteralmente, tiene alta prevalencia en las mismas poblaciones estigmatizadas —usuarios de inyecciones intravenosas y hombres que tienen sexo con hombres— consideradas de riesgo para el HIV (9, 10). La vacunación contra la hepatitis B requiere varias inoculaciones (y la vacuna en sí es cara en algunos países) (11). Las vacunas contra el HIV probablemente tendrán características similares, si bien es probable que al principio sean menos eficaces a la hora de prevenir la infección (7, 12). Por eso, los datos sobre la

respuesta que hubo a la vacunación contra la hepatitis B pueden darnos una idea de lo que puede ocurrir con las vacunas contra el HIV, si bien la mayor repercusión pública del HIV puede generar una dinámica algo diferente.

Datos de Canadá y los Estados Unidos —ambos países de altos ingresos, y en el caso de Canadá con amplio acceso a las redes de salud— muestran que, más allá de las vacunas infantiles obligatorias, es común encontrar bajas tasas de cobertura para la vacunación contra la hepatitis B (5, 6). En 1994, sólo el 9% de hombres que tienen sexo con hombres habían recibido vacunación contra la hepatitis B en Estados Unidos, a pesar del gran riesgo de infección que corre esa población (13). En un estudio representativo de jóvenes de 18 a 24 años llevado a cabo entre 1997 y 2000 en la misma comunidad de Brooklyn de la que se hablará más adelante, solamente el 23% de los jóvenes presentaba evidencia de inmunidad inducida contra la hepatitis B (11).

En Río de Janeiro, la vacunación contra hepatitis B entre usuarios de inyecciones intravenosas es muy baja (1%), a pesar de que gran parte de esa misma población (98%) declara que se vacunaría voluntariamente (14). En Buenos Aires, en una cohorte de hombres que tienen sexo con hombres estudiada entre el 2003-2004, el 25% había estado expuesto a la hepatitis B y solamente el 8% de los demás declararon haber sido vacunados contra ese virus. Cuando se les ofreció la oportunidad de vacunarse, el 91% aceptó y el 90% de éstos recibió todas las dosis del esquema de vacunación (comunicación personal, Mercedes Weissenbacher, 12 de julio de 2007).

Actitudes de la comunidad ante las vacunas

Se condujo un breve estudio de actitudes ante las vacunas como parte de un estudio más grande de redes sociales y riesgo de HIV. Aquí, algunos resultados de este estudio.

Métodos

Ya que los métodos utilizados en este estudio están descritos en otro trabajo (15), aquí sólo aparecerán muy brevemente. El estudio se llevó a cabo en Bushwick, un barrio empobrecido con

una población de aproximadamente 100.000 personas, y altas tasas de uso de drogas e infecciones transmitidas por sangre (16, 17). En los primeros años de la década del 90, la prevalencia del HIV en usuarios de inyecciones intravenosas (UDIs) era del 40%, mientras que la prevalencia del anticuerpo core de la hepatitis B para la misma población era del 72% (16).

El estudio incluía a 465 personas. De estas, 112 eran casos índice (69 de ellos conformaban una muestra estadísticamente representativa de jóvenes del barrio de entre 18 y 30 años de edad; 8 provenían de una subcultura de fiestas sexuales gay/lésbicas; y 35 conformaban una muestra de usuarios de inyecciones intravenosas). A las otras 353 personas se llegó a través de sus conexiones (como integrantes de las mismas redes sexuales y/o de usuarios de drogas) con los casos índice.

Se llevaron a cabo entrevistas estructuradas y confidenciales, y se extrajeron y examinaron muestras de suero. Usando definiciones estándar, se clasificó como "inmunizadas" a aquellas personas que dieron positivo para el anticuerpo de superficie del virus de hepatitis B (HBV) y negativo para el antígeno de superficie y el anticuerpo core. Quienes dieron positivo para el antígeno de superficie o el anticuerpo core fueron clasificados como "expuestos".

Sobre el final del estudio, a algunos de los participantes se les formularon preguntas sobre sus actitudes ante la vacunación, sus experiencias al respecto, y el nivel de información que manejaban sobre este tema. Estas 101 personas fueron reclutadas sobre el final del estudio, excepto por algunos de los usuarios de inyecciones intravenosas que ya habían sido entrevistados y a quienes se les pidió una segunda entrevista, dedicada básicamente a estos temas.

Resultados

La muestra total presenta una gran diferenciación por edad, ya que la mayoría de los usuarios de inyecciones intravenosas comenzaron a inyectarse después de los 25 años de edad (18) (Tabla 1). La exposición previa a hepatitis B es más frecuente a medida que se avanza en edad. La inmunidad inducida por vacunación tiene mayor prevalencia (53%) en personas menores de 25 que en personas mayores (13%). Estas personas más jóvenes eran adolescentes o en-

traban en la adolescencia cuando se recomendó la vacunación contra la hepatitis B para adolescentes, en 1995. Entre los que no tenían exposición a la hepatitis B, después de ajustar por edad, la inmunidad adquirida por vacuna no variaba por riesgo ni por haber hecho intercambio de sexo por drogas en el último año.

Entre las 101 personas que contestaron el cuestionario sobre actitudes, experiencias y comunicaciones en relación a la vacunación (Tabla 2), 57 nunca se habían inyectado drogas y 44 sí. Una proporción no despreciable mostraba actitudes que podrían llevarlos a oponerse a campañas de vacunación contra el HIV o la hepatitis C. Así, un 23% de los UDIs y 28% de los demás no consideraba seguro vacunarse; y 23% de los UDIs y 18% de los demás había oído hablar de programas como el estudio de sífilis Tuskegee (en el que los investigadores no informaron a los participantes —todos afroamericanos— sobre el hallazgo de una cura para su mal, además de no proporcionarla) que los hacía dudar a la hora de participar de un programa de vacunación. Para determinar si estas actitudes se relacionaban con las tasas de inmunidad inducida, se examinaron las correlaciones entre un factor que expresa actitudes favorables a la vacunación y la presencia de inmunidad inducida. En 45 personas que jamás se habían inyectado y que habían contestado todas las preguntas, la inmunidad inducida estaba positivamente correlacionada ($r = 0,31$; $p = 0,0351$) con este factor; en 22 UDIs, la correlación era débil y no significativa ($r = 0,12$; $p = 0,58$).

A pesar de sus dudas sobre las vacunas, el 93% de los UDIs y el 89% de los no usuarios dijeron pensar que el gobierno debería invertir más dinero para desarrollar vacunas contra enfermedades serias como el sida, la hepatitis y el cáncer. Además, ningún participante declaró haber sido desalentado de vacunarse contra la gripe o la hepatitis B; y 60-70% dijo tener parientes, amigos o vecinos que los instarían a vacunarse contra el HIV y la hepatitis C si esas vacunas existiesen. Madres y doctores fueron señalados, tanto por UDIs como por no usuarios, como las personas a quienes más escucharían a la hora de tomar decisiones con respecto a vacunas.

Conclusiones

Algunos factores que restringen la exactitud y la generalización de estos resultados son: el uso de una muestra no aleatoria, datos auto informados y falta de datos sobre inmunizaciones en el ámbito militar.

Los programas de vacunación juvenil parecen haber tenido cierto éxito en Bushwick. Las tasas de inmunidad inducida en jóvenes de 18 a 24 años de edad eran más altas (53% contra 23%) que en un estudio representativo de población llevado a cabo allí anteriormente (1997-1999). Sin embargo, estas tasas siguen siendo bajas —y las bajas tasas (<45%) de inmunidad adquirida por vacuna en las parejas sexuales de UDIs y hombres que tienen sexo con hombres (y en sus parejas, a su vez) indican que las condiciones aún son muy favorables para la transmisión viral.

Las bajas tasas de vacunación implican que:

1. Es necesario mejorar la disponibilidad de vacunas para las "poblaciones en riesgo" marginadas. Los programas que se llevan a cabo en centros de rehabilitación para drogadictos y en centros de entrega de jeringas logran inmunizar a los usuarios de drogas (20, 21), pero la prevalencia de la vacunación contra la hepatitis B en centros donde se tratan enfermedades de transmisión sexual es baja debido a muchos factores, incluida la falta de fondos (22-24).
2. Formar activistas de la salud provenientes de las mismas zonas afectadas podría elevar las tasas de vacunación, ya que es sabido que la palabra de conocidos puede influir en una decisión sobre vacunas (22). Dados los buenos resultados que ha dado esta modalidad, es probable que haya buena voluntad para participar.
3. Dado que las madres y los doctores ejercen sobre las personas una influencia particular, se los debería incluir como comunicadores pro-vacunación.

Teniendo en cuenta el "éxito" de algunas campañas en contra de la vacuna contra la polio (5, 6), es de notar que entre 20 y 25 por ciento de los entrevistados creían que vacunarse no era seguro o dudarían antes de vacunarse debido a sucesos como el estudio Tuskegee. Quienes piensen como ellos podrían formar una base popular

internacional para campañas politizadas que se opongan a la vacunación contra el HIV.

Discusión

¿Qué implican estos datos y el resumen de la historia de oposición a las vacunas y de la respuesta a la vacunación contra la hepatitis B hechos anteriormente en cuanto a la problemática a la que nos podemos enfrentar a la hora de implementar vacunas para proteger poblaciones de alto riesgo y otras poblaciones, tanto en Argentina como a nivel internacional?

En primer lugar, aún en el caso de contar con amplio acceso a la atención médica (como en Argentina y Canadá), lograr que la vacunación llegue a las poblaciones en riesgo que más lo necesitan puede ser muy difícil. Por eso, estudios como el que se llevó a cabo en Bushwick ayudan a evaluar qué esfuerzos adicionales serán necesarios para llevar la vacuna a UDIs, otros usuarios de drogas y hombres que tienen sexo con hombres en distintas localidades de Argentina, incluidos barrios pobres urbanos y rurales. Luego de desarrollar una vacuna, se deberá hacer un seguimiento para determinar si la vacuna llega, especialmente a poblaciones relativamente ocultas en las que existe transmisión del HIV (y que pueden, potencialmente, formar grupos nucleares en los que el virus puede mantenerse e incluso mutar) lo cual, en Argentina, incluye a usuarios de inyecciones intravenosas, personas que consumen cocaína que no se inyectan, trabajadores sexuales y hombres que tienen sexo con hombres (y, es de suponer, sus parejas) (26). Si la respuesta no es la adecuada, se deberán desarrollar e implementar programas que mejoren esa respuesta.

En segundo lugar, y en contraste con la vacuna contra la hepatitis B, las vacunas contra el HIV/sida tendrán un alto nivel de exposición pública, lo cual podría generar más controversia. De surgir una oposición política a "reducir las consecuencias clínicas del sexo ilícito o el uso de drogas", como ocurrió en Estados Unidos, y en otros países con la vacuna contra el papilomavirus humano, este tipo de oposición podría complicar la implementación de una vacuna contra el HIV (8).

También es preocupante pensar que cualquier pequeño error que se cometa en la implementación de campañas de vacunación contra el HIV puede tener grandes consecuencias debido al alto nivel de exposición pública alrededor del sida, especialmente en aquellos lugares en que la vacunación se torne un tema politizado. Los eventos adversos que sufran quienes han sido vacunados pueden llamar la atención de los medios aún si es poco probable que hayan sido causados por la vacunación. Quienes se opongan a la vacuna podrían utilizar cualquier caso aislado de enfermedad o accidente cerebro-vascular que le ocurra a quien recibió la vacuna para desacreditar a la misma, aún si estos eventos adversos no tienen relación alguna con la vacuna.

Un tipo de evento adverso de gran importancia será la aparición de nuevas infecciones por el HIV entre quienes han sido vacunados. Dado que las vacunas contra el HIV y la hepatitis C difícilmente alcancen una efectividad del 100% (12), esto ocurrirá con cierta frecuencia, y puede ser utilizado para desacreditar a la vacuna. Esto quiere decir que las campañas a favor de la vacuna deberán dejar en claro todas las implicancias de esta efectividad parcial. También habrá que estar alerta para detectar eventos adversos, así como dar explicaciones sencillas para contrarrestar los ataques a la campaña.

Si bien falta una década para que aparezcan las vacunas contra el HIV y la hepatitis C (1, 27) investigar y planificar ahora ayudará a minimizar las dificultades operativas y sociopolíticas que puedan surgir en el futuro. Esta investigación deberá incluir estudios cualitativos sobre implementación de programas, sobre los motivos que llevan al público a opinar a favor o en contra de la vacunación, y sobre si existen potenciales opositores que pudieran generar una resistencia mayor a las vacunas. Las investigaciones actuales sobre "preparación de la comunidad" para la vacuna contra el HIV son alentadoras (2, 5, 28, 29), pero aún queda mucho por hacer.

Agradecimientos

Recibimos el apoyo de la subvención R01 MH62280 (Local Context, Social-Control Action, and HIV Risk) del NIMH; las subvenciones R01 DA13128 (Networks, Norms and HIV Risk Among Youth) y P30 DA11041 (Center for Drug Use and

HIV Research) del NIDA; la subvención K24 AI01633 del NIAID, y el proyecto D43 TW001037-06 (Mount Sinai New York State Argentina HIV Prevention) de Fogarty International Training and Research. Queremos agradecer la ayuda de Gabriela Gavilano del NDRI en la preparación del manuscrito y la contribución de los participantes de este estudio, quienes contestaron muchas preguntas de índole personal en un esfuerzo

conjunto por mejorar la salud pública. Giovanni Arroyo, Yolanda Jones, Khaleaph Luis, Lelia Cahill y Josephine Toledo ayudaron en la recolección de datos a través de entrevistas o extracciones de sangre. Queremos agradecer a Mercedes Weissenbacher, Sergio Maulen, Analia Kornblit y Leickness Sembayi por su entendimiento y la información aportada, que nos ayudó a escribir este trabajo.

TABLA 1. Características de la muestra total*

	N	Total 465 %	< 25 156 %	Edad 25+ 309 %	p por edad comparaciones
Género					.0526
HSH	15		9	17	
Otros hombres	43		42	43	
MSM	17		19	17	
Otras mujeres	25		30	23	
Raza/grupo étnico					.0357
Latino	71		77	67	
Afroamericano	20		14	23	
Blanco	7		4	8	
Otros	3		4	2	
Escala de uso de drogas					.0001
Alguna vez se inyectó drogas	43		13	58	
Alguna vez consumió crack	15		7	19	
Alguna vez consumió heroína/cocaína (no inyectada)	18		27	13	
Otras	25		53	10	
Mujeres que han cambiado sexo por drogas en los últimos 12 meses	32		19	40	.0023
Hombres que han cambiado sexo por drogas en los últimos 12 meses	21		14	24	.0638
Escala jerárquica de riesgo (por comportamiento o por red de conocidos)					.0001 (test for trend)
HSH IDUs	8		5	10	
IDU no-HSH	35		8	49	
HSH no-UDI	6		4	8	
Pareja sexual de HSH y/o UDI	16		12	18	
Pareja sexual de pareja sexual de HSH o UDI	6		11	3	
Pareja sexual de pareja sexual de parejasexual de HSH o UDI	3		9	<1	
No vinculado sexualmente a ninguno de los anteriormente mencionados	26		51	13	
Tasas de exposición a la hepatitis B y, entre aquellos sin exposición, tasas de inmunidad inducida					
Exposición entre no inmunizados (N = 340)	39		14	45	.0001
Inmunidad inducida entre no expuestos (N = 303)	31		53	13	.0001

*HSH significa hombres que tienen sexo con hombres; MSM significa mujeres que tienen sexo con mujeres; UDI significa usuario de drogas inyectables.

TABLA 2. Actitudes y nivel de comunicación relacionados a la vacunación en un subconjunto de 101 personas*

	Alguna vez se inyectó drogas N = 44	Jamás se inyectó drogas N = 57
Género		
HSH	19%	25%
Otros hombres	44%	39%
MSM	21%	27%
Otras mujeres	16%	9%
Raza/grupo étnico		
Latino	58%	66%
Afroamericano	37%	18%
Blanco	0	14%
Otros	5%	2%
Edad		
<25	33%	9%
25+	67%	91%
No cree que vacunarse sea seguro	23	28
Ha oído hablar de programas como el estudio de sífilis Tuskegee que, declara, lo hace dudar de participar en un programa de vacunación	23	18
Piensa que el gobierno debería invertir más dinero en el desarrollo de vacunas contra enfermedades serias como el sida, la hepatitis y el cáncer	93	89
Está de acuerdo o muy de acuerdo con "si estuviera disponible la vacuna contra el HIV/sida, me vacunaría sin dudarlo"	89	89
Está de acuerdo o muy de acuerdo con "si estuviera disponible la vacuna contra la hepatitis C, me vacunaría sin dudarlo"	89	82
"¿Qué proporción de amigos, compañeros y parientes lo ha desalentado de vacunarse contra la gripe?"		
Ninguno o muy pocos	98	100
"¿Qué proporción de amigos, compañeros y parientes lo ha desalentado de vacunarse contra la hepatitis B?"		
Ninguno o muy pocos	98	100
"De estar disponible la vacuna, ¿qué proporción de amigos, compañeros y parientes le aconsejarían vacunarse contra el HIV?"		
Ninguno o muy pocos	45	50
Todos o casi todos	41	44
"De estar disponible la vacuna, ¿qué proporción de amigos, compañeros y parientes lo desalentarían de vacunarse contra el HIV?"		
Ninguno o muy pocos	95	97
Todos o casi todos	2	4
"De estar disponible la vacuna, ¿qué proporción de amigos, compañeros y parientes le aconsejarían vacunarse contra la hepatitis C?"		
Ninguno o muy pocos	50	54
Todos o casi todos	25	39
"De estar disponible la vacuna, ¿qué proporción de amigos, compañeros y parientes lo desalentarían de vacunarse contra la hepatitis C?"		
Ninguno o muy pocos	95	98
Todos o casi todos	2	0
Consultado sobre el consejo de quién seguiría a la hora de decidir si vacunarse o no, menciona a la madre	41	49
Consultado sobre el consejo de quién seguiría a la hora de decidir si vacunarse o no, menciona al doctor	50	63

*HSH significa hombres que tienen sexo con hombres; UDI significa usuario de drogas inyectables.

Referencias

1. Desrosiers R. Prospects for an AIDS vaccine. *Nat Med.* 2004; 10 (3): 221-3.
2. Newman P, Duan N, Rudy E, Roberts K, Swendeman D. Posttrial HIV vaccine adoption: Concerns, motivators, and intentions among people at risk for HIV. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2004; 37: 1393-403.
3. Salazar L, Holtgrave D, Crosby R, Frew P, Peterson JL. Issues related to gay and bisexual men's acceptance of a future AIDS vaccine. *Int J STD AIDS.* 2005; 16 (8): 546-8.
4. Roberts K, Newman P, Duan N, Rudy E. HIV vaccine knowledge and beliefs among communities at risk: conspiracies, questions, and confusion. *J Natl Med Assoc* 2005; 97: 1662-71.
5. Ritvo P, Wilson K, Willms D, Upshur R, Goldman A, Kelvin D, et al. Vaccines in the public eye. *Nat Med* 2005 Apr; 11(4 Suppl): S20-4.
6. Aylward RB, Heymann DL. Can we capitalize on the virtues of vaccines? Insights from the polio eradication initiative. *Am J Public Health* 2005 May; 95 (5): 773-7.
7. Newman P, Duan N, Rudy ET, Anton P. Challenges for HIV vaccine dissemination and clinical trial recruitment: if we build it, will they come? *AIDS Patient Care STDS.* 2004; 18 (12): 691-701.
8. MacKenzie D. Will cancer vaccine get to all women? *NewScientist.Com News Service* 2005; 2495 (April 18): 8.
9. Margolis HS, Alter MJ., Hadler SC. *Viral Hepatitis.* Reprinted from: *Viral Infections of Humans: Epidemiology and Control.* Fourth ed. New York; Plenum, 1997.
10. Regev A, Schiff ER. *Viral hepatitis A, B, and C.* *Clin Liver Dis.* 2000; 4 (1): 47-71.
11. Kottiri B, Friedman S, Euler G, Flom P, Sandoval M, Neaigus A, et al. A community-based study of hepatitis B infection and immunization among young adults in a high-drug-use neighborhood in New York City. *J Urban Health.* 2005; 82 (3): 479-87.
12. Chang M, Vitek C, Esparza J, WHO-UNAIDS-CDC. Public health considerations for the use of a first generation HIV vaccine. Report from a WHO-UNAIDS-CDC consultation, Geneva, 20-21 November 2002. *AIDS* 2003; 17 (15): W1-10.
13. National Center for Health Statistics. *Healthy People 2000 final review.* PHS Report Number 2001-0256. 2001.
14. Oliveira SA, Hacker MA, Oliveira ML, Yoshida CF, Telles PR, Bastos FI. A window of opportunity: declining rates of hepatitis B virus infection among injection drug users in Rio de Janeiro, and prospects for targeted hepatitis B vaccination. *Rev Panam Salud Publica* 2005 Oct-2005 Nov 30; 18 (4-5): 271-7.
15. Friedman S, Bolyard M, Mateu-Gelabert P, Goltzman P, Pawlowicz M, Singh D, et al. Some data-driven reflections on priorities in AIDS network research. *AIDS Behav.* In press.
16. Friedman SR, Curtis R, Neaigus A, Jose B, Des Jarlais DC. *Social Networks, Drug Injectors' Lives, and HIV/AIDS.* New York, NY; Kluwer/Plenum., 1999.
17. Maher, L. *Sexed work: Gender, race and resistance in a Brooklyn drug market.* New York, NY: Oxford University Press; 1997.
18. Neaigus A, Friedman S, Jose B, Goldstein M, Curtis R, Ildefonso G, et al. High-risk personal networks and syringe sharing as risk factors for HIV infection among new drug injectors. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1996: 499-509.
19. Des Jarlais D, Friedman S, Perlis T, Chapman T, Sothoran J, Paone D, et al. Risk behavior and HIV infection among new drug injectors in the era of AIDS in New York City. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol.* 1999; 20 (1): 67-72.
20. Kuo I, Sherman S, Thomas D, Strathdee SA. Hepatitis B virus infection and vaccination among young injection and non-injection drug users: missed opportunities to prevent infection. *Drug Alcohol Depend* 2004; 73(1): 69-78.
21. Borg L, Khuri E, Wells A, Melia D, Bergasa N, Ho A, et al. Methadone-maintained former heroin addicts, including those who are anti-HIV-1 seropositive, comply with and respond to hepatitis B vaccination. *Addiction* 1999; 94 (4): 489-93.
22. Samoff E, Dunn A, VanDevanter N, Blank S, Weisfuse IB. Predictors of acceptance of hepatitis B vaccination in an urban sexually transmitted diseases clinic. *Sex Transm Dis* 2004; 31 (7): 415-20.
23. Rudy E, Detels R, Douglas W, Greenland S. Factors Affecting Hepatitis Vaccination Refusal at a Sexually Transmitted Disease Clinic Among Men Who Have Sex With Men. *Sex Transm Dis* 2003; 30 (5): 411-8.
24. Zimet G, Kee R, Winston Y, Perkins S, Maharry K. Acceptance of hepatitis B vaccination among adult patients with sexually transmitted diseases. *Sex Transm Dis* 2001; 28 (11): 678-80.
25. Friedman S, Bolyard M, Maslow C, Mateu-Gelabert P, Sandoval M. Networks, risk-reduction communication, and norms. *Focus.* 2005; 1: 5-6.
26. Vignoles M, Avila MM, Osimani ML, de Los Angeles Pando M, Rossi D, Sheppard H, et al. HIV seroincidence estimates among at-risk populations in Buenos Aires and Montevideo: use of the serologic testing algorithm for recent HIV seroconversion. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006 Aug 1; 42 (4): 494-500.
27. Hilleman M. Strategies and mechanisms for host and pathogen survival in acute and persistent viral infections. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101 (Suppl 2): 14560-6.
28. Zuckerman J, Langer B. Hepatitis B vaccination in a school age population: a feasibility study. *J Med Virol.* 2005; 76(1): 47-54.
29. Rhodes SD, Yee LJ. Using hepatitis A and B vaccination as a paradigm for effective HIV vaccine delivery. *Sex Health* 2007 Jun; 4(2):121-7.

Potential difficulties in public health implementation of HIV vaccination on the community level: Lessons from hepatitis B vaccination

***Summary** Obstacles to future HIV vaccination initiatives may be studied by research on hepatitis B vaccination uptake and on attitudes toward current and future vaccination programs. 465 subjects in a New York City minority neighborhood were interviewed and HBV-tested. Vaccine-induced immunity was lower (13%) among subjects older than 25 than among younger subjects (53%). 25% of 101 subjects interviewed about vaccination attitudes did not believe vaccines were generally safe; 20% were distrustful of vaccination due to past racist programs like the Tuskegee syphilis study. Few reported anyone discouraging them from influenza or HBV vaccination. Mothers and doctors were reported as people whose advice subjects would take seriously in deciding whether or not to be vaccinated. Given that there have difficulties both in implementation of hepatitis B and other vaccination in many countries and in community or political opposition to such campaigns, it is prudent to prepare for HIV vaccination well before a vaccine becomes available. Research on ways to improve vaccination implementation are needed, as is research on how to develop and maintain community vaccine support even against potential organized opposition.*

Key words: vaccination, HIV, hepatitis B, community readiness, community opposition, program implementation.

Promoción de la Salud Sexual y Reproductiva y Prevención del VIH/sida entre jóvenes de sectores populares del Conurbano Bonaerense, Argentina

Mariana Vazquez, Alejandra Cosovschi, Lucía Wang, María Fernanda Campos, Lucila Falcone, Angeles Vazquez, Susana Cahn*.

***Resumen** Este artículo presenta las estrategias y resultados obtenidos a través de un programa integral de promoción de la salud sexual y reproductiva y prevención del VIH/sida y otras ITS, dirigido a jóvenes de ambos sexos entre los 14 y 24 años, residentes en zonas de bajos recursos del Conurbano Bonaerense. Dicho programa lleva 5 años de funcionamiento e involucra a jóvenes, grupos comunitarios, organizaciones sociales y efectores públicos – especialmente de salud, educación, desarrollo social, juventud y cultura- entre otros actores. El modelo de intervención fue validado a través de resultados cualitativos y cuantitativos y continúa ajustándose en la práctica mediante el monitoreo, evaluación y transferencia a otras organizaciones sociales del país. El componente "Cultura y Salud" se orienta a revalorizar las capacidades y potencialidades de los jóvenes vulnerables, favoreciendo su integración social a través de la promoción y prevención de la salud y el pleno ejercicio de sus derechos sexuales y reproductivos.*

Palabras clave: salud sexual y reproductiva – VIH/SIDA - juventud.

*Dirección de Epidemiología y Prevención. Fundación Huesped. prevencion@huesped.org.ar
Correspondencia: Mariana Vázquez.
Pje. Ángel Peluffo 3932. 1202 Ciudad de Buenos Aires.
Telefax +54.11.4981-7777.

Introducción

Se presentan las estrategias utilizadas y los resultados obtenidos en un programa integral de promoción de la salud sexual y reproductiva y prevención del VIH/sida y otras ITS entre jóvenes de ambos sexos de 14 a 24 años, en zonas de bajos recursos del Conurbano Bonaerense. A lo largo de los cinco años de funcionamiento, se trabajó en barrios de bajos recursos en los Municipios de Lanús, La Matanza, San Fernando, Almirante Brown, Moreno, Presidente Perón. Florencio Varela, Lomas de Zamora y Merlo.

El modelo de intervención incluye cinco componentes articulados entre sí:

- a) el asesoramiento en salud sexual y reproductiva, VIH/sida e ITS a través de Centros de Consejería y Testeo ubicados en centros de salud, como parte de la estrategia de APS;
- b) el fortalecimiento institucional de otras áreas de la política social local para intervenir en la problemática de manera integrada;
- c) la promoción del trabajo en red entre diversos actores: grupos y organizaciones sociales, instituciones intermedias, efectores públicos, etc., mediante la gestión asociada y las alianzas estratégicas;
- d) el entrenamiento de promotores de salud que surgen de la propia comunidad y la creación de consejerías comunitarias manejadas por éstos;
- e) la formación de multiplicadores juveniles mediante talleres culturales para la promoción y prevención de la salud entre pares.

Este último componente se denomina "Cultura y Salud" y está orientado a revalorizar capacidades y potencialidades de jóvenes en situación de vulnerabilidad, favoreciendo su integración social a través de la promoción y prevención de la salud y el pleno ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos.

El vínculo entre la *cultura* y la *salud* se plantea en dos niveles relacionados:

- ☞ A nivel conceptual, se trabaja en la promoción y prevención de la salud teniendo en cuenta el entorno cultural de las personas y grupos hacia los cuales van dirigidas las acciones: sus creencias, prácticas, costumbres, tradiciones, valores, códigos de comunicación y otros elementos de identidad cultural.
- ☞ A nivel metodológico, se aprovechan las actividades culturales para crear espacios que faciliten

la comunicación y la expresión, mediante la elaboración y difusión de mensajes de promoción y prevención de la salud. Estos "espacios saludables" permiten el desarrollo individual y colectivo a través de un proceso en el que los y las jóvenes son reconocidos como un actor social relevante dentro de su comunidad y en otros ámbitos sociales más amplios.

Las problemáticas asociadas al VIH/sida y a la salud sexual y reproductiva implican un desafío complejo, que requiere estrategias integrales de intervención sustentadas en el reconocimiento del contexto social, político y económico. Se consideran los conocimientos, actitudes y prácticas de las personas frente al proceso de salud – enfermedad – atención, para generar mensajes más efectivos, que brinden información y faciliten la adopción de conductas de cuidado y auto-cuidado de la salud a partir de códigos y experiencias comunes.

Este enfoque resulta efectivo para las intervenciones con jóvenes, especialmente con los grupos más vulnerables. Muchos patrones de comportamiento adquiridos durante la adolescencia definen el futuro y la calidad de vida de las personas; por tal motivo las acciones de salud dirigidas a la población juvenil implican una oportunidad para prevenir comportamientos que los /las perjudiquen individual y colectivamente en el futuro. Los "*espacios saludables*" entre jóvenes con el apoyo de los adultos, constituyen un lugar de encuentro y revalorización del rol juvenil, aprovechando la energía de la juventud en acciones que promueven su desarrollo.

El Enfoque: Juventud, Salud, Género y Derechos

Según el informe sobre la Juventud Mundial realizado por la ONUⁱ, la población joven creció significativamente en todo el mundo. Constituye el 18% de la población mundial: 2.000 millones de personas de 15 a 29 años al iniciar el siglo XXI. Sólo en América Latina y el Caribe residen más de 160 millones de jóvenes, concentrados en zonas urbanas y en los países con menor desarrollo.

En el mundo contemporáneo la juventud ocupa un lugar estratégico, y su nivel de participación social está asociado a las oportunidades de progreso de toda la sociedad. Pero los cambios socioeconómi-

i. Informe oficial presentado en 2005 por Naciones Unidas sobre la situación mundial de la juventud.

cos provocan la marginación de una amplia franja de la población joven. Ese proceso de desafiliación y exclusión, que abarca las distintas dimensiones de la vida social, laboral, educativa, familiar y comunitaria, impacta sobre los y las jóvenes más vulnerables, condicionando el ejercicio de sus derechos.

La definición de juventud se asocia especialmente a una construcción social. El hecho de "ser joven" no solo está delimitado por la edad, también está condicionado por factores culturales, históricos, económicos y políticos que caracterizan a cada sociedad en un período determinado. Las situaciones de riesgo y vulnerabilidad así como las oportunidades, conductas y capacidades adquiridas por los y las jóvenes, son un reflejo de la sociedad en que viven.

La juventud actual transita su etapa de cambio personal en un escenario en el cual los adultos también atraviesan un proceso de cambio cultural, económico y político caracterizado por la aguda crisis de las "identidades tradicionales". Resulta difícil visualizar un "futuro adulto" como modelo o proyecto de vida que permita ordenar la vida presente de los jóvenes.

Ser joven hoy implica desarrollarse en la incertidumbre, la innovación, la flexibilidad y las transformaciones de corto plazo. Como consecuencia, la "etapa juvenil" se extiende en el tiempo y la incorporación al mundo adulto no es homogénea, en la medida que las trayectorias laborales, la emancipación de la familia de origen y la conformación de la familia propia no ocurren en un orden predeterminado.

En el caso de los y las jóvenes más pobres, quienes crecen y se desarrollan en espacios en los que la marginalidad y la discriminación son circunstancias cotidianas, es probable que no cuenten con recursos semejantes a sus pares de sectores económicos medios o altos para la "moratoria social", por lo que el tránsito a la adultez se da en una profunda desventaja. La pobreza afecta el proceso de conformación de la identidad. La inserción precaria en los ámbitos educativo y laboral genera una carencia en los agentes de socialización disponibles para los pobres, restringiendo sus posibilidades de desarrollo.

En contextos de pobreza, el sólo hecho de ser joven puede convertirse en un factor de exclusión. La debilidad de las redes sociales, la falta de cohesión entre pares y la escasa participación comunitaria, así como la expulsión del sistema educativo y las dificultades de acceso al mercado laboral, constituyen factores que agudizan la exposición de la juventud a situaciones de violencia — *incluyendo violencia sexual* —, al consumo de drogas y también a otras

problemáticas de salud sexual y reproductiva, como los embarazos no planificados, VIH/sida y otras ITS.

En Argentina, algunos datos relevados en los últimos años reflejan dicha realidad:

- A comienzos del siglo XXIⁱⁱ los y las jóvenes representaron la cuarta parte de la población del país (10 millones de personas) y más de la mitad vivían bajo la línea de pobreza.
- El Ministerio de Salud de la Naciónⁱⁱⁱ registró alrededor de 8.100 casos de sida entre personas de 15 a 29 años, siendo la población joven y pobre la más afectada por la epidemia.
- En el año 2003, una de cada tres mujeres pobres fueron madres antes de los 20 años y una de cada tres muertes maternas entre las adolescentes se debe a complicaciones relacionadas con el aborto^{iv}.
- La tasa de fecundidad adolescente creció en los últimos años y existen profundas desigualdades entre las distintas regiones del país. Según una encuesta nacional^v la mayor proporción de madres adolescentes son pobres y tienen bajo nivel educativo.
- El consumo de alcohol y drogas se inicia en la adolescencia y generalmente coincide con la edad de inicio sexual (con un promedio de 15 años). El consumo es mayor entre los varones y en la población de menores recursos.
- Últimamente aumentó el consumo de drogas y disminuyó la edad de inicio de consumo. También es menor el nivel educativo promedio de la población que consume^{vi}.
- De acuerdo a estadísticas oficiales^{vii}, las muertes por causas violentas (homicidios, suicidios, accidentes) aumentaron en la población joven, siendo una de las primeras causas de mortalidad, especialmente entre los varones y en la población más pobre.
- Más de la mitad de los y las jóvenes quedan prematuramente fuera del sistema educativo, y

ii. Censo realizado en 2001 por el Instituto Nacional de Estadística y Censo de la República Argentina.

iii. Boletín realizado en 2005 por el Programa Nacional de Sida, Ministerio de Salud de la Nación.

iv. Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Ministerio de Salud de la Nación.

v. Encuesta de Condiciones de Vida del Sistema de Información, Monitoreo y Evaluación de Programas Sociales (SIEMPRO) del Consejo Nacional de Coordinación de Políticas Sociales de la Argentina, del 2001.

vi. Según los estudios oficiales realizados por SEDRONAR.

vii. Informe oficial realizado en 2003 por el Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Nación.

no se insertan en el mercado laboral. El último censo nacional muestra que más de 450.000 adolescentes de 14 a 17 años están fuera del sistema educativo.

- ✍ Alrededor de 718.000 jóvenes están desocupados, y la proporción es mayor en el grupo de 15 a 19 años^{viii}.
- ✍ La baja escolaridad constituye uno de los principales mecanismos de reproducción de la pobreza, asociado a embarazos en edades tempranas, consumo de alcohol y drogas, y mayor exposición a situaciones de violencia.

En este contexto surge una imagen social negativa sobre la juventud, especialmente sobre los varones pobres. El discurso de "peligrosidad social" sostenido desde los medios de comunicación, asocia al joven pobre con el delito, identificándolo como un riesgo para la sociedad y justificando así un mayor control punitivo. Al mismo tiempo, los jóvenes varones pobres son los más afectados por problemáticas como la desocupación, el consumo de drogas y la violencia.

Desde una perspectiva integral es posible identificar, además de las situaciones de vulnerabilidad, los rasgos positivos de los y las jóvenes y reconocerlos como portadores de valores, tradiciones, visiones de la realidad, modos de cooperación y vínculos que constituyen su identidad y significan un valioso aporte a la sociedad.

El abordaje integral de la promoción y prevención de la salud busca recuperar y revalorizar las potencialidades juveniles para el fortalecimiento de su integración social y la defensa de sus derechos. Además de considerar los riesgos, se incluyen diversos factores de protección y contención a nivel individual, familiar, comunitario y social, y se abordan las múltiples dimensiones micro y macro sociales asociadas al proceso de salud-enfermedad-atención.

Esta perspectiva implica también incorporar la dimensión de género, referida a los aspectos socialmente atribuidos a un individuo que permiten diferenciar lo que se entiende como masculino o femenino, en base a sus características biológicas. Tales diferencias también implican riesgos y beneficios diferentes respecto a la salud y la enfermedad. Por ejemplo, en el caso de los varones pobres, el modelo de masculinidad tradicional (conocido como "machismo") tiene un fuerte impacto

sobre las situaciones que exponen a los jóvenes a riesgos referidos a su salud e incluso a su propia vida y la de su entorno (pareja, familia).

El enfoque propuesto aborda la salud como un derecho individual y colectivo vinculado al desarrollo de un proyecto de vida; y la salud sexual y reproductiva es un componente esencial de las estrategias para el desarrollo juvenil mediante el acceso a servicios e insumos adecuados para la promoción, educación, prevención, asesoramiento y atención. Los y las jóvenes no sólo son beneficiarios pasivos de la oferta de los servicios de salud. Se los reconoce como actores sociales que participan activamente, se respetan sus decisiones y su libertad de elección.

El enfoque integral de salud juvenil se basa en los siguientes elementos:

1. Diálogo intergeneracional entre adultos y jóvenes: se integran conocimientos y aptitudes, se promueve la valoración y el reconocimiento mutuo y se ofrece a ambas partes la posibilidad de aportar opiniones y consensuar decisiones. Las organizaciones sociales habilitan un espacio real para el desarrollo juvenil y los involucran activamente en la vida institucional y comunitaria.
2. Fortalecimiento de los entornos familiares, comunitarios e institucionales: se brinda contención y apoyo a los jóvenes por medio de la presencia de adultos que funcionan como referentes o modelos a seguir.
3. Participación activa de los y las jóvenes en las decisiones que afectan su salud individual o colectiva: se incluye la participación juvenil como un aliado estratégico en el diseño, gestión, ejecución y evaluación de proyectos y programas que aborden sus problemas. La participación de la juventud genera una mayor pertenencia y compromiso, estimula su capacidad de gestión y liderazgo, enriquece la acción con la creatividad y el aporte de nuevas ideas, y fortalece la credibilidad de las propuestas, entre otros beneficios.
4. Acceso de los y las jóvenes a servicios de salud "amigables": se ofrece una propuesta atractiva para la población juvenil, con recursos humanos capacitados en el tema y dispuestos a abordar sus problemáticas específicas, atentos a sus necesidades e intereses y en horarios y ámbitos adecuados para la atención, así como la disponibilidad de material informativo e insumos preventivos apropiados.

viii. Datos relevados durante el censo realizado en 2001 por el Instituto Nacional de Estadística y Censo de la República Argentina.

5. Enfoque de derechos humanos: se reconoce a los y las jóvenes como sujetos de derechos, incluyendo el pleno ejercicio de los derechos sexuales y reproductivos
 6. Perspectiva de género: se consideran las vulnerabilidades específicas y diferenciadas entre varones y mujeres, las valoraciones sociales de los roles masculinos y femeninos, los obstáculos vinculados a la definición de la identidad sexual – *incluyendo las diversidades sexuales* – entre otros aspectos. El enfoque de derechos y la perspectiva de género están estrechamente vinculados y constituyen dos elementos claves en las intervenciones de los equipos de salud y de las organizaciones vinculadas con la población joven.
 7. Disponibilidad de servicios educativos eficaces e inclusivos y acceso a ámbitos de educación no formal entre pares y ofertas recreativas y culturales para la juventud, especialmente para aquellos más vulnerables. Se establecen espacios para que los y las jóvenes puedan expresarse libremente, comunicarse e intercambiar con otros conocimientos y experiencias, entrenarse en contenidos y valores y desarrollar habilidades para la vida en función de un proyecto a futuro.
- b) Asistencia técnica: para el desarrollo de acciones locales, mediante la programación y seguimiento de cada dispositivo e iniciativa.
 - c) Comunicación: producción y difusión de mensajes de salud en diversos formatos.
 - d) Investigación: perfil sociodemográfico de la población seleccionada, acceso a los servicios, conocimientos y aplicación de medidas preventivas, etc.; relevamiento de capacidades y recursos comunitarios e institucionales.
 - e) Monitoreo y evaluación: resultados del proceso e impacto del programa.
 - f) Sistematización: metodologías, buenas prácticas y lecciones aprendidas.
- Las acciones involucran a distintos actores que se incorporan al proceso: decisores políticos, actores de salud y de otras áreas de las políticas públicas, grupos y organizaciones sociales, promotores y promotoras comunitarios, académicos, técnicos de ONGs — que si bien no forman parte de la dinámica local, aportan transfiriendo su propia *expertise* — y como protagonistas, los y las jóvenes destinatarios del programa.

Una de los ejes centrales es el asesoramiento en salud sexual y reproductiva, VIH/sida e ITS. Los profesionales que trabajan en los centros de salud locales se entrenan en consejería desde un enfoque de *"servicios de salud amigables para la juventud"* y adaptan su trabajo para brindar asesoramiento en salud sexual y reproductiva, prevención del VIH/sida y otras ITS, incluyendo promoción del testeo voluntario en VIH. De esta manera se facilita el acceso de la población juvenil que habitualmente no llega a la atención hospitalaria, y se articula con el hospital la atención de aquellos casos para los que el centro de salud no tiene capacidad de cobertura.

En segundo lugar, se entrena a personal de distintas áreas públicas como juventud, desarrollo social, educación, cultura, etc, para instalar estas problemáticas y generar actividades preventivas en las distintas áreas. Además, se promueve el trabajo intersectorial para apoyar las intervenciones de los servicios de salud, incluyendo la realización de acciones preventivas en la comunidad y la elaboración y difusión de materiales de comunicación.

El tercer eje es la convocatoria a grupos y organizaciones sociales para la formación de promotores de salud y el trabajo en red. Estos promotores son un actor clave porque tienen mayor capacidad de convocatoria hacia los y las jóvenes. Los promotores de

La Metodología: Construcción de un Modelo de Intervención

En la implementación del programa se combinan una serie de modalidades de intervención: centros de consejería y promoción del testeo voluntario, desarrollo y fortalecimiento de capacidades en el sector público, participación de las organizaciones sociales y entrenamiento de promotores de salud para la creación de consejerías comunitarias, talleres culturales juveniles para la formación de multiplicadores de salud entre pares y trabajo en red mediante la gestión asociada y el establecimiento de alianzas estratégicas.

La metodología resulta innovadora porque se articulan los distintos componentes en un único modelo de intervención local, a través de las siguientes estrategias:

- a) Capacitación de los recursos humanos orientada a la acción: incluye contenidos de salud, género y derechos como herramientas de planificación, gestión y técnicas de trabajo grupal, entre otros temas.

salud crean consejerías comunitarias en sus propias organizaciones. Allí brindan asesoramiento individual y coordinan talleres grupales, entregan preservativos y folletos de prevención realizados por ellos y organizan actividades preventivas abiertas a la comunidad, mediante el trabajo en RED y la articulación con los efectores públicos.

El componente Cultura y Salud

El cuarto componente se denomina "Cultura y Salud" y está dirigido a la creación de espacios de formación de multiplicadores juveniles. Este dispositivo metodológico busca incentivar la promoción, prevención y cuidado de la salud a través de la expresión cultural, para abordar problemáticas vinculadas a la salud sexual y reproductiva, VIH/sida e ITS mediante la comunicación y transferencia entre pares.

Se genera un ámbito de inclusión grupal y pertenencia a través de un proceso organizativo que involucra a jóvenes de ambos sexos —especialmente a aquellos en situación de vulnerabilidad por encontrarse fuera del mundo educativo y laboral— e implica el compromiso de los promotores de salud y otros adultos referentes de la comunidad, organizaciones sociales y efectores públicos en cada localidad, además del apoyo de otros actores como ONGs, universidades, agrupaciones culturales, etc.

Estos espacios asumen distintas modalidades, en función de la implementación de talleres en una variedad de disciplinas artísticas y recreativas como circo, cine, murga, música, voley, periodismo, dibujo en historieta, grafittis, teatro, títeres, etc. Los y las jóvenes producen mensajes preventivos en diversos formatos: canciones, obras de teatro, revistas, videos, spots radiales, etc que luego difunden entre pares.

Los materiales elaborados son utilizados por los y las jóvenes en las tareas de consejería comunitaria pero también en festivales organizados por ellos, encuentros, ferias de proyectos, cine-debate y otras iniciativas. Además, los materiales se distribuyen a otros grupos juveniles y organizaciones sociales para utilizarlos de soporte en las actividades de prevención juvenil, en el marco de la transferencia del modelo de intervención. También son difundidos en medios de comunicación y eventos culturales de diversa índole, incluyendo

la Feria del Libro, recitales o festivales de cortos cinematográficos.

Cada taller requiere la conformación de un equipo interdisciplinario y se privilegia la participación de recursos humanos de cada localidad, donde las promotoras de salud tienen un rol central en la convocatoria y coordinación de los grupos juveniles, y tanto las especialistas en disciplinas artísticas como los profesionales de salud brindan capacitación y asistencia técnica. El armado del equipo es complejo porque se trata de organizar un trabajo consensuado entre personas que provienen de diversos ámbitos y prácticas. Se realiza un entrenamiento interno del equipo y se planifica en conjunto para distribuir roles y funciones de los adultos, construyendo un ámbito común que facilite la incorporación del grupo juvenil generado a partir de este proceso.

Desde el inicio del taller se establecen entre todos los involucrados las reglas para inscribirse y participar en el espacio, los compromisos asumidos por las partes y las normas de convivencia entre los miembros del grupo juvenil y con los coordinadores. Además se incorpora a los y las jóvenes en el espacio de planificación para que adquieran herramientas de coordinación que puedan utilizar en el trabajo futuro.

La realización de cada taller implica un abordaje en tres niveles:

- a) la promoción de un espacio de inclusión para los y las jóvenes, mediante el cual se desarrolla un proceso organizativo orientado a la formación de un grupo juvenil apoyado por referentes locales adultos;
- b) la formación de jóvenes como multiplicadores de salud entre pares, con capacidades para implementar distintas actividades preventivas articuladas con otros actores y en diversos ámbitos;
- c) la producción de mensajes de salud en diferentes formatos, realizado por jóvenes y dirigidos a la población juvenil, a partir del aprendizaje de una disciplina artística o deportiva.

Al finalizar la primera etapa del taller, dirigida a la elaboración de un producto mediante el cual se transmite un mensaje de salud (video, revista u obra teatral, entre otras opciones) se continúa sosteniendo el espacio grupal mediante encuentros semanales para diseñar e implementar la estrategia de difusión de la obra realizada. Se tiende a generar autonomía entre los y las jóvenes para que definan su propia dinámica de funcionamiento.

to y coordinación. El producto se difunde en diversos ámbitos: la comunidad y sus instituciones, otros barrios donde son invitados por grupos juveniles u organizaciones sociales, e incluso en ámbitos más amplios (como festivales de cine, ferias culturales, etc). El desarrollo de este proceso ha incentivado a los y las jóvenes a retomar sus estudios y a adquirir competencias y habilidades para su inserción laboral.

Principales resultados de la estrategia

Se realizaron estudios cuantitativos en tres de las zonas de aplicación del programa para verificar el impacto del modelo de intervención, en relación a las mejoras en el nivel de conocimiento y aplicación de medidas preventivas y en el acceso a los servicios de salud, entre otra información relevante.

Se presentan resultados del estudio de línea de base (2003) y al estudio de impacto (2006) sobre población entre 14 y 24 años en tres barrios de los partidos de La Matanza, Lanús y San Fernando^{ix}, zonas con más del 80% de población en condiciones de pobreza. Se aplicó una encuesta domiciliaria sobre una muestra estadísticamente representativa de la población target con un nivel de confianza de +/- 95%, y se realizó un análisis comparativo para medir la evolución de los indicadores claves:

- En la LB el conocimiento del VIH/sida como infección de transmisión sexual era superior al 90%. Desde el diagnóstico inicial se observó que no era el desconocimiento sobre la existencia de la enfermedad donde debían buscarse cambios sustantivos, sino sobre la información referida a las vías de transmisión – *especialmente el bajo conocimiento sobre la transmisión vertical*-, sobre la información acerca de otras ITS y, fundamentalmente, sobre la aplicación de medidas preventivas.
- La proporción de población encuestada que identifica la transmisión vertical del VIH aumentó del

1% al 30%, y la proporción que identifica la transmisión por sangre del VIH aumentó del 25,9% al 70% en tres años.

- Estos resultados muestran la efectividad de la prevención entre pares y el trabajo de los promotores de salud para facilitar el acceso a la información de los y las jóvenes en las zonas estudiadas.
- Mientras en el 2003 solo el 37,4% de los varones jóvenes utilizaban el preservativo en todas sus relaciones sexuales, esta proporción aumentó al 61,2% en el año 2006. Entre las mujeres, si bien se mantiene una alta proporción que nunca utiliza preservativo (alrededor del 60%), aumentó en forma sustantiva (del 15,4% al 36,6%) quienes lo usan en todas sus relaciones sexuales, disminuyendo la cantidad de mujeres que lo utilizan ocasionalmente.
- Creció el número de jóvenes que utilizan preservativo en todas sus relaciones sexuales con parejas estables, pero la proporción difiere según sexo. Mientras entre los varones se incrementó del 39% al 58,6%, entre las mujeres aumentó del 23,6% al 29%.
- Respecto a las parejas ocasionales, el uso del preservativo aumentó entre los varones del 65% al 89%, pero entre las mujeres se mantuvo en alrededor del 50% sin variaciones significativas entre ambos periodos.
- Disminuyó la proporción de jóvenes que no utiliza ningún tipo de método anticonceptivo (MAC). En el 2003 el 36,8% de los varones entre 14 y 19 años no utilizaba MAC y esta proporción disminuyó al 28,9% en el 2006. Algo similar ocurre entre los varones de 20 a 24 años, donde se observa una mayor preocupación por evitar embarazos y el no uso de MAC disminuye levemente del 18,4% al 15%.
- Entre las mujeres, la ausencia del uso sistemático de algún método anticonceptivo es más notoria, ya que involucra a alrededor de la mitad de las encuestadas, pero disminuye durante el período del 56,6% al 44,9% entre las jóvenes de 14 a 19 años.
- Si bien la evolución del uso de preservativos y métodos anticonceptivos muestra una tendencia positiva, se observa que persisten diferencias de género entre los y las jóvenes, respecto a la capacidad de tomar decisiones sobre el cuerpo y la propia salud.
- Mejoró el control del embarazo entre las jóvenes: mientras que en 2003 solo el 30% de las mujeres se controló en el primer trimestre de embarazo, en el 2006 lo hizo el 90%.

ix. La medición se realizó en dos grupos a través de entrevistas personales domiciliarias:

Población Objetivo, constituida por personas de ambos sexos entre 14 y 49 años de edad, residentes en conglomerados de manzanas seleccionadas por Fundación Huesped. El tamaño de la muestra fue de 1200 casos en la línea de base y 480 casos en el estudio de impacto

Grupos de control: constituido por personas de ambos sexos entre 14 y 49 años de edad, que no residían en las manzanas de los beneficiarios del programa. El tamaño de la muestra fue de 360 casos en la línea de base y de 144 casos en el estudio de impacto.

- En este período se incrementó de 72,4% a 96,7% la proporción de jóvenes embarazadas que se realizaron el test de VIH. Se incrementó la proporción de embarazadas que realizó el test de VIH en forma adecuada (primer trimestre de gestación).
- Aumentó la cantidad de jóvenes que se realizaron el test de VIH fuera del embarazo. En 2003 el 8,2% de varones de 14 a 19 años y el 32,5% entre 20 y 24 años declaró haberse testado por lo menos una vez. En 2006 la proporción fue de 10,9% y 37,5% respectivamente.
- La proporción de mujeres testeadas aumentó del 20,1% al 27,1% en el grupo de 14 a 19 años, y de 59% a 69,8% en el grupo de 20 a 24 años en ese período.
- Se amplió el acceso de los y las jóvenes a los servicios de salud. Aumentaron las consultas sobre salud sexual y reproductiva entre varones de 14 a 19 años (del 5,4% al 8,7%) y entre varones de 20 a 24 años (del 8,4% al 27,5%).
- Entre las mujeres también se observa una variación positiva. Mientras el 27,6% de las jóvenes entre 14 y 19 años realizaron alguna consulta sobre su SSR en el 2003, el 45,8% lo hizo en el 2006. Las consultas de las mujeres entre 20 y 24 años aumentaron del 54,4% al 72,1% en el mismo período.

Resultados del componente "Cultura y Salud"

Durante los primeros tres años participaron más de 800 jóvenes en los talleres culturales y alrededor de 3500 en actividades de prevención comunitaria. Por otra parte, tres videos producidos por los grupos juveniles ganaron premios en festivales de cine.

Como parte del trabajo se favoreció la creación de la Red de Jóvenes por la Salud (RJS), que incluye actualmente a 12 grupos juveniles pertenecientes a 10 municipios del Conurbano Bonaerense – *con 300 jóvenes entre 14 y 24 años involucrados* – que en el año 2006 llegaron a más de 6.000 jóvenes en 6 provincias argentinas como parte de un proyecto realizado en conjunto entre Fundación Huésped y la Dirección Nacional de Juventud. Ese mismo año, la RJS ganó el Concurso y Expo Virtual Latinoamérica de Proyectos, auspiciado por la Red Latinoamericana de Juventudes Rurales-RELAJUR, el Portal de Juventud para América Latina y el

Caribe, la Alianza Latinoamericana y del Caribe de Asociaciones Cristianas de Jóvenes-ALCACJ y TakingITGlobal.org, Comunidad Virtual Juvenil. Además, la RJS forma parte de la Red Latinoamericana de Jóvenes con trabajo en VIH/sida, iniciativa coordinada por Fundación Huésped en 6 países del Cono Sur.

Entre los productos creados por la RJS, se destacan:

- 6 cortos cinematográficos.
- 1 Revista sobre deporte y Salud Sexual y Reproductiva , 4 historietas.
- 1 CD interactivo.
- 1 manual de murga.
- 1 spot radial.
- 3 Obras de Teatro.
- 1 Sketck Clown.
- 1 Obra de Títeres.
- 1 Muestra Fotográfica.
- 4 Folletos de prevención.
- Juegos didácticos y otros recursos técnicos para trabajar en taller con jóvenes.
- El desarrollo de un Blog.

A través del monitoreo y evaluación se observaron resultados referidos a:

- Instalación de capacidades en la comunidad para abordar las problemáticas relacionadas con la salud de la población joven.
- Interacción entre los distintos actores del programa y disposición para el trabajo en red.
- Adquisición de herramientas para trabajar en salud sexual y reproductiva, VIH e ITS por parte de jóvenes y adultos participantes.
- Apropiación de herramientas para abordar problemas relacionados a la violencia, discriminación e inequidad de género por parte de jóvenes y adultos participantes.
- Mayor conocimiento y ejercicio de los derechos, en especial el derecho a la salud y derechos sexuales y reproductivos por parte de los participantes.
- Cambio de actitudes respecto a la diversidad sexual por parte de los participantes, en sentido positivo (a pesar que los integrantes de los grupos juveniles se autodefinen como heterosexuales prácticamente en su totalidad).
- Incorporación de los varones jóvenes a estrategias de información y cuidado de la salud sexual y reproductiva a las que habitualmente sólo acceden las mujeres.

- ✎ Mayor integración de los y las jóvenes entre sí y con adultos (padres, promotoras, referentes locales, organizaciones sociales).
- ✎ Reconocimiento por parte de los adultos de las habilidades y potencialidades de los y las jóvenes y su aporte a la comunidad.
- ✎ Desarrollo de habilidades artísticas y deportivas y habilidades de planificación y gestión por parte de los y las jóvenes.
- ✎ Incorporación de herramientas de comunicación por parte de los y las jóvenes.

Conclusiones

La articulación entre los distintos componentes del programa integral y en particular, la iniciativa "Cultura y Salud" como componente específico de intervención en la población joven constituyeron una propuesta innovadora y efectiva para la movilización juvenil, porque convocó a sectores que habitualmente no se sienten atraídos por estrategias tradicionales de educación sanitaria. La producción y difusión de mensajes entre pares facilitó la apropiación y aplicación de prácticas saludables y fomentó el diálogo inter-generacional, logrando una mayor autovaloración entre los y las jóvenes así como el reconocimiento de otros actores sociales.

El proceso resultó enriquecedor para los y las jóvenes participantes —en términos de empoderamiento grupal e integración social— y para los efectores públicos, las organizaciones sociales y otros actores, repercutiendo sobre toda la comunidad. Se buscó resaltar valores comunes, fomentar la participación, fortalecer las prácticas solidarias y promover el sentido de pertenencia a la comunidad mediante la producción y el acceso a los bienes culturales, el desarrollo de capacidades individuales y colectivas y la oferta de servicios adecuados a las necesidades y expectativas específicas de la población joven, a través de la instalación de "espacios juveniles saludables" con el apoyo de los adultos.

El enfoque propone realizar un pasaje del paradigma de riesgo hacia un nuevo paradigma orientado a las capacidades y aptitudes de la juventud, incorporándola como aliada estratégica en el diseño, implementación, gestión y evaluación de las acciones de salud dirigidas a este grupo. Se fomenta la participación juvenil, basados en los rasgos positivos más que de sus dificultades y carencias.

Los resultados obtenidos en la experiencia llevan a reflexionar sobre la importancia de atender a la

complejidad de las problemáticas que afectan la salud juvenil en todos los programas y políticas dirigidos a esta franja y, al mismo tiempo, la importancia de recuperar y valorizar los recursos individuales y colectivos de los y las jóvenes, así como de sus redes sociales, para el pleno ejercicio de los derechos y la promoción y prevención de la salud. Es importante tener en cuenta algunas cuestiones centrales:

- ✎ Los problemas de salud juvenil están interrelacionados entre sí y condicionados fuertemente por el contexto social, por los efectos de la pobreza y la exclusión.
- ✎ Es necesario considerar el contexto desde una visión integral, que permita además identificar las problemáticas y recursos diferenciales entre varones y mujeres.
- ✎ Las estrategias de intervención tienen que proveer apoyo y oportunidades a los y las jóvenes para acceder a los servicios de salud, adquirir información e insumos de prevención adecuados, desarrollando capacidades y competencias para ejercer sus derechos y mejorar su calidad de vida tanto en lo individual como en lo colectivo.
- ✎ Es necesario compatibilizar un espacio entre pares con el compromiso, la contención y la referencia de los adultos, desde la familia hasta los grupos, organizaciones e instituciones, quienes deben habilitar espacios seguros y saludables para garantizar el desarrollo juvenil y facilitar la adopción de medidas de cuidado y protección.
- ✎ Forma parte del compromiso de los adultos el hecho de facilitar, promover y garantizar la participación de los y las jóvenes en las decisiones sobre la creación y desarrollo de estos espacios, reconociendo sus derechos y valorando sus opiniones.

Entre las lecciones aprendidas se destaca la creación y extensión de redes entre actores clave como estrategia para fomentar el intercambio de experiencias y el trabajo conjunto, la aplicación de nuevas metodologías para trabajar con grupos juveniles y el fortalecimiento de la capacidad de advocacy y de gestión. La articulación entre efectores de diversas áreas públicas, organizaciones de la comunidad y otros actores sociales, optimizó las intervenciones y facilitó la llegada a los sectores más excluidos.

La descentralización de los servicios de consejería y testeo voluntario en los Centros de Salud ubicados

en zonas desfavorecidas, facilitó el acceso de población que habitualmente encuentra restricciones para beneficiarse de la atención hospitalaria, especialmente los varones jóvenes de bajos recursos. Además, la disponibilidad de recursos informativos y de prevención (como preservativos y pruebas de VIH) permitió optimizar la aplicación de medidas de cuidado entre la población destinataria.

Sin embargo, a pesar de los resultados positivos con la implementación del modelo local de intervención, no se puede dejar de reconocer que la epidemia de sida en Argentina continúa extendiéndose, afectando especialmente a la población joven y pobre. Tampoco se puede obviar el hecho que dos de cada tres personas que están infectadas por el virus del VIH desconocen su diagnóstico, situación que limita las oportunidades de atención adecuada pero además potencia las posibilidades de seguir transmitiendo la infección.

Existen diversas limitaciones que persisten en distinto grado dentro de la población. Entre las barreras culturales, continúan presentes ciertos mitos vinculados a la inequidad de género, especialmente las dificultades que encuentran las mujeres jóvenes para negociar el uso de preservativo e incluso de otros anticonceptivos con su pareja. También persisten mitos asociados al VIH provocados por la falta de información adecuada, como la creencia que no se puede evitar la transmisión al bebé si una mujer embarazada vive con VIH. Estas falsas creencias atentan contra la motivación de las personas para realizar el test de VIH;

resistencia muchas veces incrementada por el temor a la discriminación.

Asimismo, existen distintas barreras institucionales propias del sistema de salud. Aún cuando en los servicios públicos la atención es gratuita, el costo que implica para una persona de bajos recursos viajar hasta un hospital, a riesgo de perder el día de trabajo por las demoras en la atención, o no ser atendido por falta de insumos o personal adecuado, entre otros inconvenientes, influye negativamente al momento de tomar la decisión de realizarse el test de VIH. Al respecto, uno de los desafíos más importantes es la descentralización del testeo voluntario: la disponibilidad de efectuar el test de VIH en los centros de salud ubicados en barrios de bajos recursos, facilitará el acceso de las poblaciones más vulnerables, y en especial de la población joven.

En este marco, el rol del Estado resulta fundamental en cuanto a garantizar los recursos humanos y materiales necesarios para brindar una cobertura adecuada a la población juvenil. Por otra parte, la sociedad civil debe asumir el compromiso de trabajar en articulación con los servicios públicos para la promoción del testeo voluntario y la prevención del VIH/sida y otros temas relacionados con la salud sexual y reproductiva, incentivando el pleno ejercicio de los derechos e impulsando la instalación de estos temas en la agenda política y social.

Agradecimientos

Agradecemos la edición del artículo a Dolores Sosa y Leandro Cahn.

Bibliografía consultada

- ↗ Balardini, S. (Comp.) (2000) La participación social y política de los jóvenes en los horizontes del nuevo siglo. CLACSO.
- ↗ Berger, P. y Luckman, T. (1997). La construcción social de la realidad. Amorrortu Editores, Buenos Aires.
- ↗ Bianco, M. y Correa, C (2003). La adolescencia en Argentina, sexualidad y pobreza. FEIM/UNFPA.
- ↗ Cerruti Basso S. (1995) Sexualidad y adolescencia: la sexualidad en el contexto de la salud integral de los adolescentes. En "La salud del adolescente y el joven". OPS, Publicación científica No.552.
- ↗ Cerruti Basso S. y Behar de Huino R. (1997) La Travesía de la Vida. Una propuesta metodológica en educación de la sexualidad. OPS-OMS.
- ↗ Checa, S. (comp) (2003) Género, sexualidad y derechos reproductivos en la adolescencia. Editorial Paidós.
- ↗ Fundación Huésped (2007). "Programa de Promoción de la SSR y Prevención del VIH/SIDA en adolescentes, jóvenes y mujeres en edad fértil. Informe Final".
- ↗ Gogna, M. (Coord.) (2001). Programas de salud reproductiva para adolescentes. Los casos de Buenos Aires, México D.F. y San Pablo. Consorcio Latinoamericano de Programas en Salud Reproductiva y Sexualidad, CEDES / COLMEX/ NEPO-UNICAMP.
- ↗ Grimberg, M. (1995) Sexualidad y construcción social del HIV-SIDA: las representaciones médicas. En Cuaderno Médico Sociales No. 70.
- ↗ Kornblit A. y Mendez Diz A.M. (1996) Información y conducta sexuales en jóvenes argentinos". En La Salud en Debate. Una mirada desde las cien-

- cias sociales. Instituto de Investigaciones Gino Germani, UBA
- Krauskopf, D. (2000). Dimensiones críticas en la participación social de las juventudes"
- Maddaleno, M. y Suarez Ojeda, E. (1995) Situación social de los adolescentes y jóvenes en América Latina. En La Salud del Adolescente y del Joven. OPS, Publicación Científica No. 552
- Made, P. Gender, VIH/AIDS and Rights: A training Manual for Media. Inter Press Service, 2002, http://www.ipsnews.net/aids_2002/ipsgender2003.pdf
- Margulis, M y Urresti, M. (1998) La construcción social de la noción de juventud en AA.VV. "Viviendo a toda. Jóvenes, territorios culturales y nuevas sensibilidades". Bogotá, Universidad Central –Diuc-Siglo del hombre.
- Margulis, M. y otros (2003). "Juventud, Cultura, Sexualidad. La dimensión cultural en la afectividad y la sexualidad de los jóvenes de Buenos Aires." Editorial Biblos
- Mendez Diz, A.M. (2001) "El riesgo en los jóvenes. Una alternativa de vida. Aportes a la comprensión de las conductas de riesgo en los jóvenes". Editorial Corregidor.
- Morales Carrasco, R. (2005). Diversidad sexual y juventud. En Boletín Diálogo para Construir 2/6. IPAS, México. www.ipas.org
- OPS/FNUAP/CENEP (2000) Recomendaciones para la atención integral de salud de los y las adolescentes con énfasis en salud sexual y reproductiva. Serie OPS/FNUAP No. 2 www.paho.org
- Programa Nacional de Lucha contra los Retrovirus Humanos, SIDA y ETS (2005). Boletín sobre el VIH/SIDA en la Argentina. Año X número 24. Ministerio de Salud y Medio Ambiente de la Nación. www.msal.gov.ar
- UNFPA, UNIFEM; UNAIDS (2000) Género, VIH y Derechos Humanos: un manual de capacitación.
- Vazquez, M, Ámeal, F y Wald, G. (2003) Factores asociados al riesgo de infección por HIV-SIDA en jóvenes usuarios de drogas y sus parejas sexuales. Revista Actualizaciones en SIDA Vol VI No.41. pag. 86-93
- Vazquez, M. (Coord) (2006). "Cultura y Salud: estrategias de promoción de la SSR y prevención del VIH/SIDA en población joven. Guía para Promotores Comunitarios". Fundación Huésped / CIES / Unión Europea. www.huesped.org.ar
- YouthNet /FHI (2005). "Guía para la participación de los jóvenes: Evaluación, Planificación e Implementación". Family Health Internacional con la colaboración de Advocates for Youth. www.fhi.org

Culture and Health: Sexual and Reproductive Health Promotion and HIV/AIDS Prevention among Youth in low- income areas of Buenos Aires suburbs, Argentina.

***Summary** This paper presents the strategies and results obtained from an integral program of sexual and reproductive health promotion and HIV/AIDS and other Sexually Transmitted Infections (STIs) prevention among youth of both sexes between the ages of 14 and 24, living in low-income suburbs of Buenos Aires. Said program has been running for 5 years and includes youth, community groups, social organizations, and public actors – especially in the areas of health, education, social development, youth and culture-, among other areas. The intervention model has been validated through qualitative and quantitative outcomes and it continues to be adjusted in practice by means of monitoring, evaluation and transfer to other social organizations around the country. The component called "Culture and Health" is oriented to enhance capacities and potentials of youth in vulnerable situations, favoring their social integration through the promotion of health and the full exercise of sexual and reproductive rights*

Key words: Sexual and reproductive health – HIV/AIDS – Youth