

Artículos originales

(<http://www.siicsalud.com/main/expinv.htm>)

Las normas de divulgación biomédica acotan las posibilidades de comunicación de los investigadores o los someten a rígidos esquemas editoriales que, en oportunidades, limitan la redacción y, en consecuencia, la posterior comprensión de los lectores. SIIC propone escribir sin ataduras a renombrados médicos del mundo.

Las estrictas supervisiones científicas y literarias a que son sometidos los Artículos Originales aseguran documentación de calidad, en temas de importancia estratégica.

A- Hallazgos y Resultados de los Defectos Septales Auriculoventriculares Diagnosticados en la Vida Fetal



Vlasta Fesslova

Columnista Experta
Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Responsable of Center of Fetal Cardiology, Centro Cardiovascolare San Donato, Istituto Policlinico San Donato, Milán, Italia

Otro trabajo de su autoría: Fesslova V, Villa L, Rizzuti T, Mastrangelo M, Mosca F. Natural history and long-term outcome of cardiac rhabdomyomas detected prenatally. *Prenat Diagn* 24(4):241-248, 2004

Página del autor: www.siicsalud.com/dato/dat043/05517000a.htm



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat043/05517000.htm

Abstract

Features and outcome of cases with atrioventricular septal defect diagnosed in fetal life reported in a previous study are compared with our new cases and with other reports in the literature regarding prenatal and postnatal outcome in this lesion.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05517000i.htm

Resumen

Los hallazgos y resultados de los casos con defectos septales auriculoventriculares diagnosticados en la vida fetal comunicados en un estudio previo se compararon con nuestra nueva serie de casos y con otros informes bibliográficos respecto de los resultados prenatales y posnatales de esta lesión.

Los defectos septales auriculoventriculares constituyen una de las anomalías más comunes diagnosticadas durante la vida fetal, con una frecuencia mucho mayor que la encontrada en los ensayos posnatales.¹⁻⁶

En 1985, Allan y col.¹ comunicaron una frecuencia del 13.8% en un estudio relativo al diferente espectro de enfermedades cardíacas congénitas detectadas en la vida prenatal, con respecto a una frecuencia posnatal del 3.8% al 5%²⁻⁶ y del 6% en las series de mortinatos.⁵

En el ensayo multicéntrico fetal italiano, publicado en 1999,⁷ la frecuencia de defectos septales auriculoventriculares fue del 16.3% y una frecuencia similar (15.8% de todas las lesiones cardíacas congénitas detectadas) se encontró en nuestro estudio previo en 2002,⁸ en 82 de 4 200 embarazadas (1.9%) con riesgo de enfermedad cardíaca congénita. En forma semejante, Huggon y col.⁹ encontraron defectos septales auriculoventriculares en el 2% (302 de 14 726) de la población estudiada con ecocardiografía fetal. La prevalencia de defectos septales auriculoventriculares en la población general se informó en 0.19 por 1 000 nacidos vivos.⁵

Se sabe que los defectos septales auriculoventriculares pueden tener muchas variedades anatómicas, en lo que respecta al número y morfología de los orificios auriculoventriculares, la disposición del aparato valvular y el amplio espectro de lesiones cardíacas asociadas, pero también por la posible presencia de anomalías extracardíacas o cromosómicas.¹⁰⁻¹⁴

La asociación de defectos septales auriculoventriculares con trisomía del par 21 se observa en aproximadamente 30% a 50% de los casos y, viceversa, un gran número de niños con síndrome de Down padece este defecto. Otras anomalías cromosómicas o síndromes pueden coexistir con defectos septales auriculoventriculares.

La tipología anatómica y la presencia de otras alteraciones cardíacas influyen significativamente sobre los resultados y el enfoque posquirúrgico posnatal, con una posible muerte intrauterina debido a insuficiencia cardíaca temprana. La correcta definición de toda la situación cardíaca y extracardíaca fetal es fundamental para el adecuado asesoramiento prenatal de la pareja.

En un estudio publicado en 2002⁸ analizamos la gama de casos con defectos septales auriculoventriculares con diagnóstico prenatal en el período comprendido entre 1985 y octubre de 2000 y sus resultados subsecuentes sobre la base de su variedad anatómica y las anomalías asociadas. El diagnóstico se realizó entre las 19 y las 37 semanas de edad gestacional; en 46 de 82 casos (56%) antes de las 24 semanas de gestación.

El objetivo de este artículo es comparar los hallazgos de ese estudio previo con los datos de la serie más grande de Huggon y col.⁹ sobre los aspectos y resultados fetales de los defectos septales auriculoventriculares diagnosticados en 301 fetos entre enero de 1987 y diciembre de 1997 y con nuestros 24 casos más recientes diagnosticados entre noviembre de 2000 y julio de 2004.

Las principales características de nuestra primera serie de casos y de la más reciente, los datos del ensayo de Huggon y col. y de dos estudios de seguimiento a largo plazo posnatal^{15,16} se resumen en la tabla 1.

En nuestro primer estudio, 44 de 82 fetos (53.7%) tuvieron defectos septales auriculoventriculares aislados, sin lesiones intracardíacas adicionales, mientras que 38 fetos (46.3%) presentaron formas complejas asociadas con anomalías intracardíacas. En 77 casos, la unión auriculoventricular común tuvo un orificio auriculoventricular común; mientras que 5 casos presentaron una forma parcial del defecto (un defecto tipo *ostium primum*) con dos orificios auriculoventriculares separados en la unión auriculoventricular común, 3 se asociaron con otras alteraciones cardíacas. Un feto con un defecto auriculoventricular aislado y cariotipo normal también presentó un defecto septal ventricular muscular pequeño en la porción media del septo muscular.

Se encontraron anomalías cromosómicas en 33 de 82 fetos (40.2%), más frecuentemente en los casos sin defectos intracardíacos asociados (56.8%). La trisomía 21 se detectó en el 28% de la serie y en el 43.2% de los casos sin defectos asociados. Además, 11% de los fetos presentaron trisomía 18, y uno, trisomía 13.

Las anomalías extracardíacas estuvieron presentes en 12 de 82 fetos (14.6%), más comúnmente en los casos sin

Tabla 1. Principales características de los casos con defectos septales auriculoventriculares en estudios fetales y posnatales.

Series	Nº de casos	% defectos ais/complejos	% AC	% T21	% AEC	% Ris	% Lis	% BAV
Fesslova y col. ⁸	82	53.7/46.3	40.2	28	14.6	2.4	7.3	12.2
Huggon y col. ⁹	302	51/49	49.1	36	13	12	20	
Nueva serie milanesa	24	46/54	41	25	8.3	5	2	0
Frid y col. ¹⁵	502	66.5/32.7		68.9				
Dunlop y col. ¹⁶	106	53/47		54				

Referencias: ais = aislados, AC = anomalías cromosómicas, T21 = trisomía 21, AEC = anomalías extracardíacas, Ris = isomerismo derecho, Lis = isomerismo izquierdo, BAV = bloqueo auriculoventricular.

alteraciones asociadas. Se encontraron diferentes tipos de anomalías en las series (atresia esofágica, atresia duodenal en la trisomía 21, onfalocelo, hernia diafragmática, anomalías del sistema nervioso central y renal). En un caso se realizó el diagnóstico posnatal de síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

De los fetos con defectos más complejos, el 46.4% presentó hipoplasia del ventrículo izquierdo y de la aorta, 6 casos tuvieron isomerismo izquierdo y 2, isomerismo derecho, ambos en asociación con atresia pulmonar. Se encontró dextrocardia y *situs viscerum inversus* en dos casos, y uno tuvo dextrocardia en *situs solitus*. Las anomalías de los tractos de salida ventriculares, solas o en asociación con otras alteraciones cardíacas complejas, se identificaron en 15 casos (39.5%), usualmente en presencia de un cariotipo normal.

Las características de nuestra serie son bastantes similares a la de Huggon y col.⁹ en la cual los autores hallaron la forma compleja del defecto en aproximadamente la mitad de los casos; 46% de los casos con cariotipo conocido tuvieron alteraciones cromosómicas; 36% presentaron trisomía 21; otros, trisomías 18 y 13, translocaciones desequilibradas y microdelección 22q11, y un caso tuvo cariotipo 48XY + 21.8q-. Un hallazgo interesante fue que se encontró cariotipo anormal también en dos casos con isomerismo izquierdo (microdelección 22 y translocación de un fragmento no identificado al cromosoma 12). También, se identificaron casos con diagnóstico posnatal de síndrome de Charge.

Se encontró síndrome de Turner asociado en un caso del informe de Machado y col.¹⁰ Las anomalías extracardíacas en el estudio de Huggon y col. estuvieron presentes en el 13%, con compromiso de diferentes órganos.

La anatomía cardíaca no complicada se asoció más a menudo con alteraciones cromosómicas. Los autores encontraron con más frecuencia isomerismos derecho e izquierdo (en 12% y 20% de las series).

Nuestra serie más reciente comprende 24 casos con defectos septales auriculoventriculares, 11 con la forma aislada y 13 con la forma compleja.

Encontramos con más frecuencia casos complejos (en 54%) y casos con *situs viscerocardíaco ambiguo* (3 casos con isomerismo izquierdo y 5 con isomerismo derecho). Este hecho puede explicarse por un cambio en la condición del paciente, ya que los casos más simples son tratados más frecuentemente en los centros locales, mientras que los casos complejos son referidos a nuestro centro, dentro de una institución de cirugía cardiovascular, a fin de planificar el tratamiento futuro.

La frecuencia de asociación con anomalías cromosómicas fue comparable (10 casos, 41%), más a menudo con la forma aislada: 9 de 16 casos (56%) presentaron la forma aislada, mientras que uno solo tuvo la forma compleja. El síndrome de Down se encontró en 6 de 24 casos (25%) y la trisomía 18 en 4. En dos casos (8.3%) hubo anomalías extracardíacas asociadas, uno tenía la forma aislada y otro la forma compleja.

El diagnóstico se realizó más rápido en comparación con nuestro estudio previo, en 79% antes de las 24 semanas de gestación, lo cual implica que mejoró la referencia del ámbito obstétrico.

El bloqueo auriculoventricular completo se asoció con defecto septal auriculoventricular, principalmente en casos con

isomerismo izquierdo. En nuestro primer estudio, estuvo presente en 10 de 82 casos (12.2% de la serie), en 8 de 38 con otras anomalías intracardíacas, inclusive 3 casos con isomerismo izquierdo. Dos fetos tuvieron la forma aislada del defecto.

Machado y col.¹⁰ encontraron bloqueo auriculoventricular en la mayoría de los casos con isomerismo izquierdo (11 de 12). El *hidrops fetal* es una posible complicación no deseada en los fetos con defecto septal auriculoventricular, debido a regurgitación de la válvula auriculoventricular. Se produjo en 17 casos (20.7% de nuestra primera serie), de grado leve a moderado en 15, y como anasarca grave en 2; 6 fetos tuvieron bloqueo auriculoventricular completo.

La recurrencia de enfermedad cardíaca congénita se observó en 5 de 82 fetos (6.1%) de nuestro primer estudio. Tres casos índice (una madre, un padre y un hermano) presentaron defectos septales auriculoventriculares (localizados en la fosa oval). Otro caso índice fue un hermano con miocardiopatía hipertrófica y el quinto probando tuvo una forma idéntica de defecto auriculoventricular con hipoplasia del ventrículo izquierdo, como su hermano.

La recurrencia de lesiones cardíacas similares o diferentes se halló en 7 de 29 casos (24.1%) con defectos septales auriculoventriculares según el informe de Machado y col.¹⁰ y también fue ampliamente comunicado en otros estudios.^{17,18}

La precisión diagnóstica de los defectos septales auriculoventriculares en nuestra primera serie fue buena, no tuvimos casos falsos negativos; en ese momento no pudimos definir en forma exacta todos los detalles anatómicos (isomerismo y anomalías del retorno venoso pulmonar en un estudio previo) y aparición ulterior de coartación de aorta. Esta última lesión puede, por otro lado, producirse sólo después del nacimiento, tal como observamos en algunos de nuestros casos más recientes; la presencia de una aorta hipoplásica o pequeña hace que esta posibilidad sea muy probable.

Recientemente nos volvimos más minuciosos en el análisis de todos los detalles de las lesiones cardíacas asociadas como las anomalías del retorno venoso pulmonar. Nuestra experiencia difiere de las conclusiones de un estudio reciente¹⁹ que comunicó la detección prenatal en sólo 27 de 92 (29%) recién nacidos con defectos septales auriculoventriculares estudiados consecutivamente y, principalmente, el diagnóstico prenatal fue peor en los neonatos con trisomía 21 (en 25%) y en aquellos con otra patología cardíaca estructural (en 24%).

Resultados

En nuestro primer estudio, en 25 casos (30.5%) los padres optaron por la terminación del embarazo. Hubo anomalías cromosómicas asociadas en 10 de estos fetos, mientras que 5 tuvieron alteraciones extracardíacas.

En diferentes países, la opción de terminación del embarazo estuvo influida por factores éticos y religiosos. En la serie de Huggon y col.⁹ esta opción fue elegida en el 58.5% de los casos, tanto en aquellos con cariotipo normal como en presencia de otras anomalías. En nuestra serie más reciente, la terminación del embarazo fue elegida por los padres en 4 de 11 casos (36.4%) con la forma aislada asociada con anomalías

cromosómicas y en 4 de 13 con la forma compleja (30.7%). Otros padres, aunque el diagnóstico se realizó precozmente, decidieron continuar el embarazo.

En nuestro primer estudio, de 57 de 82 casos que continuaron con el embarazo, 9 fetos murieron en el útero (15.8%), todos por insuficiencia cardíaca y 4 de ellos con bloqueo auriculoventricular; 32 fallecieron después del nacimiento (56.13%) y sólo 16 sobrevivieron (28.1%). La mortalidad total fue del 50% en la serie completa y del 71.9% en los casos en que se continuó el embarazo; la mortalidad fue mayor en los fetos con malformaciones asociadas, en aquellos con insuficiencia cardíaca o en aquellos con bloqueo auriculoventricular.

La supervivencia fue mayor en los casos sin lesiones intracardiacas asociadas, 35.5% de los casos que continuaron el embarazo, con respecto al 19.2% de aquellos con defectos intracardiacos mayores.

Se realizó cirugía cardiovascular en 19 niños, con 5 muertes posoperatorias y una tardía: la mortalidad total en los casos quirúrgicos fue del 31% (6 de 19).

La cirugía definitiva se efectuó entre los 40 días y los 3 años (este último fue un niño con orificios auriculoventriculares separados e isomerismo izquierdo). Los niños que sobrevivieron estuvieron vivos entre los 6 meses y los 13 años, con un grado leve a moderado de regurgitación mitral. No hubo diferencias sustanciales en los resultados quirúrgicos de los niños con trisomía 21 o sin ella.

La supervivencia en la serie de Huggon y col. fue comparable a la de nuestra primera serie, 58 de 104 (47%) neonatos durante el seguimiento. La peor supervivencia (de acuerdo con un análisis multivariado) fue en los casos con anomalías extracardiacas, con bloqueo auriculoventricular/bradicardia, hidrops fetal y desequilibrio ventricular; mientras que no hubo diferencias claras en la supervivencia de los casos con aorta anterior o sin ella y alteraciones cromosómicas.

Los autores encontraron que los únicos factores predictivos independientes estadísticamente significativos de resultados fueron la presencia de hidrops fetal y el año de presentación (probablemente debido a las mejoras en el diagnóstico fetal y en los resultados quirúrgicos).

En nuestra serie reciente, 6 de 16 casos en los que se continuó el embarazo (37.5%) vivieron entre 2 meses y 3 años, 5 niños se operaron y uno espera la cirugía. La mortalidad relacionada con la cirugía fue del 50% (5 de 10 casos), 4 de los cuales presentaron una forma compleja: luego del primer paso de la operación de Norwood, en un caso con isomerismo izquierdo; después de la reintervención poscirugía de Glenn, en otro caso; en dos casos con isomerismo derecho; un caso operado por anomalía del retorno venoso pulmonar, y el otro por una derivación (*shunt*).

Dos estudios posnatales interesantes, recientemente publicados, analizaron las características de la población (ver tabla 1) y, principalmente, los resultados a largo plazo. Frid y col.¹⁵ analizaron, en un gran estudio retrospectivo poblacional, los datos de 801 niños con defectos septales auriculoventriculares nacidos en el período 1973-1997, con los datos del seguimiento registrados hasta 2001. El defecto septal auriculoventricular completo estuvo presente en 754 casos, la forma aislada en 502 (66.5%) y la forma compleja en 247 (32.7%); un caso no se clasificó por tipo. Se produjeron defectos septales auriculoventriculares intermedios en 47 casos (5.9%). Un total de 552 niños (68.9% de toda la serie) tuvo síndrome de Down, 86% de los casos con defectos aislados presentaron síndrome de Down con respecto al 37.3% de aquellos con la forma compleja; en ambos tipos hubo prevalencia del sexo femenino.

Durante el período de observación, la tasa de cirugías en los niños con síndrome de Down aumentó de 39% (1973-1977) a 97% (1993-1997). La mortalidad posoperatoria temprana en el síndrome de Down fue del 28% en 1973-1977 y se redujo al 1% en 1993-1997 (luego de la concentración de las cirugías cardiovasculares pediátricas en dos centros); el porcentaje fue

levemente superior en los casos con cariotipo normal.

La mortalidad posquirúrgica acumulativa, como criterio de valoración en el estudio de 2001, de los defectos septales auriculoventriculares aislados, fue del 27.5%: 28.5% en los niños con trisomía 21 *versus* 22.2% de aquellos con cariotipo normal; la mortalidad en los casos no quirúrgicos con síndrome de Down fue de 77.8% *versus* 93.3% de aquellos con cariotipo normal. Los autores hallaron una reducción significativa a lo largo del tiempo, en la edad al momento de la cirugía y en la mortalidad posoperatoria a los 30 días.

La supervivencia posoperatoria a 5 años en pacientes con trisomía 21 aumentó de 65% en 1973-1977 a 90% en 1993-1997, la misma tendencia se observó en los casos con cariotipo normal. La cirugía correctora temprana no fue identificada como un factor independiente significativo para la supervivencia. No hubo una diferencia significativa en la mortalidad entre los sexos, ni en los niños con trisomía 21 o sin ella.

Otro estudio retrospectivo de seguimiento a largo plazo¹⁶ informó los datos de 196 niños con defectos septales auriculoventriculares, en Irlanda del Norte, nacidos entre enero de 1990 y febrero de 1999.

Diez de 36 pacientes con la forma compleja fallecieron sin cirugía. La mortalidad operatoria fue del 9.5% en los casos con síndrome de Down y del 14.3% en los casos con cariotipo normal. La mortalidad fue mayor en los casos con componente ventricular no restrictivo. La mortalidad posquirúrgica en los casos no complicados fue del 3.2%. La supervivencia acumulativa a un año fue mejor en los casos con síndrome de Down. En un período de seguimiento de 42 meses, dos tercios de los casos presentaron regurgitación residual de la válvula auriculoventricular izquierda.

Los autores también comunicaron que entre los casos con la forma intermedia (defecto septal auricular tipo *ostium primum*), el 21% presentó síndrome de Down. La insuficiencia cardíaca no controlada preoperatoria fue el principal problema encontrado en el tratamiento de los pacientes con retardo de crecimiento y un riesgo para infecciones pulmonares.

Los autores informaron buenos resultados en los bebés operados con un peso de 2.2 kg o más, como observaron Stellin y col.,²⁰ quienes hallaron una mortalidad operatoria más baja (3.4%) en los lactantes con defectos septales auriculoventriculares no restrictivos y no complicados con una edad menor de 3 meses en comparación con aquellos de mayor edad (15%). La peculiaridad del estudio irlandés fue que también informaron el cierre espontáneo de los componentes ventriculares pequeños (cuando el defecto fue restrictivo al momento del diagnóstico).

Se propugna que el tiempo para la cirugía correctiva sea antes de los 6 meses, a fin de obtener mejores resultados.

Sobre la base de nuestra experiencia personal y de otros estudios, concluimos que los casos fetales con defectos septales auriculoventriculares son con mayor frecuencia más complejos que los informados en los estudios de seguimiento posnatales a largo plazo y tienen, por ende, una mortalidad más pertinente, a pesar de la definición diagnóstica precisa.²¹ Las diferencias en los resultados en los casos con síndrome de Down o sin él no están completamente dilucidadas.^{22,23} De los últimos ensayos posnatales provinieron datos muy positivos acerca de la mejoría en los resultados quirúrgicos.

La realización de más estudios acerca de la anatomía y de correlaciones con las estrategias quirúrgicas llevará a mayores progresos en el tratamiento de los pacientes con anomalías adicionales o sin ellas.²⁴

Recepción: 14/9/2004 - Aprobación: 27/5/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

La autora no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com; dirección de correspondencia y bibliografía completa.

B- Neoplasia Cervical y Pacientes Infechadas por HIV



Elizabeth Stier

Columnista Experta

Sociedad Iberoamericana de Información Científica

Función que desempeña: Assistant Attending Surgeon, General Gynecology Service, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, Nueva York, EE.UU.

Otro trabajo de su autoría: Amsterdam A, Jakubowski A, Castro-Malaspina H, Baxi E, Kauff N, Krychman M, Stier E, Castiel M. Treatment of menorrhagia in women undergoing hematopoietic stem cell transplantation, Bone Marrow Transplant 34(4):363-366, 2004

Página del autor:

www.siicsalud.com/dato/dat043/05624001a.htm

Abstract

The purpose of this review is to summarize studies of cervical human papillomavirus (HPV) infection and cervical intraepithelial neoplasia (CIN) in HIV-infected women. In addition, this review discusses management of the abnormal Pap smear and treatment recommendations for cervical dysplasia in the HIV-infected patient. Cervical HPV infection and CIN are clearly increased in HIV-positive women when compared with risk-matched HIV-negative women. Any abnormal Pap smear should be further investigated with a colposcopic evaluation. Treatment is recommended for CIN2-3. However, recurrence rates after treatment are very high. The impact of highly active antiretroviral therapy (HAART) on the incidence of HPV infection, cervical dysplasia, and recurrence rate after treatment is not yet clear. Current data suggest that cervical cancer screening and treatment of high-grade cervical lesions in HIV-positive women should continue, even in women who have responded well to HAART.

Artículo completo en inglés: www.siicsalud.com/dato/dat043/05624001i.htm

Durante los primeros años de la diseminación del sida como enfermedad epidémica parecía haber una gran cantidad de mujeres infectadas por el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) con diagnóstico de displasia cervical y cáncer de cuello uterino invasivo. Debido a esta observación, en 1993, el cáncer de cuello uterino fue designado como una de las enfermedades definitorias del sida. Diversos estudios efectuados desde la fecha confirmaron que la neoplasia cervical es más común entre las pacientes infectadas por el HIV. La gran cantidad de casos parece ser atribuible a una combinación de factores, entre ellos la función inmunológica anormal, y a la prevalencia incrementada de la infección por virus del papiloma humano (HPV) entre las pacientes.

HPV y neoplasia cervical

Si la infección por HPV y la progresión a displasia cervical son más comunes en las pacientes infectadas por HIV, ¿se debe a que estas pacientes son más proclives a la infección por HPV, a la portación de cepas persistentes del HPV o a la presentación de displasia ocasionada por una infección por HPV?

La mayoría de las mujeres que padecen sida se infectaron con agujas contaminadas en el contexto de la drogadicción intravenosa o por contacto heterosexual.^{1,2} Muchas de estas mujeres han tenido varias parejas sexuales (> 6) a lo largo de su vida, son de raza negra o hispana, pertenecen a las clases sociales con bajos ingresos económicos y son fumadoras activas. Todos los citados son factores de riesgo para la infección por HPV. Con el objeto de evaluar si la infección por HIV es un factor de riesgo independiente para la presentación de displasia cervical, en 1990 se realizaron en los Estados Unidos tres estudios de grandes cohortes apareadas que equiparaban mujeres infectadas por HIV con mujeres libres de infección. Estos estudios fueron el *New York Cervical Disease Study*, el *HIV Epidemiology Research Study* (HERS) y el *Women's Interagency HIV Study* (WIHS).

El *New York Cervical Disease Study*, realizado entre 1991 y 1996, convocó a 328 mujeres con infección por HIV y a 325 mujeres libres de infección, sin displasia cervical evidente. En la evaluación inicial, 51% de las mujeres infectadas por HIV



Artículo breve escrito por el autor para la edición en papel. El artículo amplio se publica en www.siicsalud.com/dato/dat043/05624001.htm

Resumen

El propósito de esta revisión es resumir los estudios existentes sobre la infección cervical por el virus del papiloma humano (HPV) y la neoplasia cervical intraepitelial (CIN) en las mujeres infectadas por el HIV. Además, esta revisión discute el manejo del extendido de Pap anormal y las recomendaciones de tratamiento para la displasia cervical en las pacientes infectadas por el HIV. La infección por HPV y la CIN están claramente incrementadas en las mujeres HIV positivas, en comparación con las mujeres HIV negativas de riesgo equiparable. Cualquier Pap anormal debería ser investigado con detenimiento, mediante evaluación colposcópica. El tratamiento es recomendable en los casos de CIN 2-3. Sin embargo, los índices de recurrencia luego del tratamiento son muy altos. Las repercusiones del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) sobre la incidencia de la infección por HPV, la displasia cervical y el índice de recurrencia luego del tratamiento no son todavía claras. La información vigente sugiere que debería continuar la práctica de la detección sistemática del cáncer cervical y el tratamiento de las lesiones cervicales de alto grado en las pacientes HIV positivas, aun entre las mujeres que han respondido adecuadamente a la TARGA.

presentaban exámenes positivos en lo que respecta a la infección por HPV, comparadas con 31% de las mujeres HIV negativas. Las pacientes fueron examinadas en forma seriada para la detección del ADN del HPV cervicovaginal. La prevalencia acumulativa de la infección por HPV en las pacientes con recuento de linfocitos CD4 < 500 fue 95%. El 20% de las mujeres seropositivas tenían infección persistente con un tipo de HPV de alto riesgo comparado con el 3% de las pacientes seronegativas.³ El 20% de las mujeres infectadas por HIV y el 5% de las mujeres libres de infección presentaron indicios histológicos de displasia cervical durante el período de estudio. La mayoría de las displasias fueron de bajo grado en ambos grupos. No se diagnosticó ningún caso de cáncer. En este estudio, el mayor riesgo para la presentación de displasia fue la seropositividad para el HIV y, en segundo lugar, se encontró la infección persistente por HPV.⁴

Los investigadores del HERS recabaron datos concernientes a la citología y a la infección por HPV en 709 pacientes infectadas por HIV y en 341 mujeres libres de infección. Encontraron que un bajo recuento de linfocitos CD4 (< 200/μl) y una elevada carga viral (> 10 000 copias/ml) eran los mayores factores de riesgo. Al inicio, 78% de las mujeres infectadas por HIV con mayor inmunosupresión tenían un examen para HPV positivo, en comparación con sólo 27% entre las mujeres seronegativas.⁵ A los 3 años, la prevalencia acumulativa del HPV fue de 90% entre las mujeres infectadas por HIV con un recuento de linfocitos CD4 inferior a 200, comparada con el 54% entre las pacientes que eran HIV negativas.⁶

En el HERS, 19% de las mujeres infectadas por el HIV mostraron displasia cervical en la citología inicial, comparadas con solo 5% en el grupo libre de infección. La displasia fue más común entre las mujeres infectadas por HPV, especialmente por los tipos de riesgo intermedio y alto. El siguiente factor de riesgo en importancia fue un bajo recuento celular de linfocitos CD4 (<200).⁷

El estudio WIHS consideró la citología y la presencia de HPV cervicovaginal en 1 639 mujeres infectadas por HIV, y en 452 mujeres libres de infección. Al inicio, la prevalencia de infección por HPV cervicovaginal era significativamente mayor entre las

mujeres infectadas por HIV, que entre aquellas sin infección (63%, en comparación con 30%). El 36% de las mujeres infectadas por HIV estaban infectadas por varios tipos de HPV, comparado con el 12% de las pacientes HIV negativas. Entre las pacientes infectadas por HIV, el mayor factor de riesgo para la infección conjunta por el HPV, fue un nivel de linfocitos CD4 inferior a 200, seguido por una carga de ARN viral de HIV superior a las 20 000 copias/ml. Otros factores de riesgo independientes identificados para la infección conjunta por el HPV eran la ascendencia afroamericana y ser fumadora activa.⁸

La información que el WIHS recabó desde 1994 hasta 1999 mostró al menos un extendido de Papanicolaou (Pap) anormal en 73% de las mujeres infectadas por HIV, en comparación con 42% de las mujeres sin infección. La mayoría de estos Pap anormales mostraron células escamosas atípicas de significación indeterminada (ASCUS). Dado que los hallazgos colposcópicos no fueron incluidos en el estudio, es difícil concluir acerca de la prevalencia real de la displasia sobre la base de esta información, aunque es razonable suponer que existía un riesgo incrementado de displasia entre las mujeres infectadas por HIV.⁹

Estos tres estudios de cohortes muestran que las mujeres infectadas por HIV tienen mayor predisposición a la infección conjunta por HPV, en comparación con lo que sucede entre las mujeres libres de infección por HIV. El mayor factor de riesgo para contraer una infección por HPV en una paciente previamente infectada por HIV es el grado de inmunosupresión, como lo indica el recuento de linfocitos CD4 de las pacientes. Estas pacientes tienen también riesgo incrementado de infección persistente por HPV, de infección por múltiples cepas de HPV y de displasia cervical. Otros estudios realizados en Europa, Estados Unidos y México muestran hallazgos similares.¹⁰⁻¹³

Por lo tanto, las pacientes infectadas por HIV son más propensas a la infección por HPV, a la infección persistente por HPV y a la aparición de displasia como consecuencia de infección por HPV.

Pesquisa y diagnóstico

Dados sus mayores índices de infección por HPV y de displasia cervical, ¿cómo debería ser examinada una paciente infectada por HIV? Las actuales normas del *US Public Health Service* (USPHS) y de la *Infectious Diseases Society of America* (IDSA),¹⁴ recomiendan la realización de un Pap cada 6 meses, durante el primer año luego del diagnóstico de infección por HIV. Si los dos especímenes citológicos son normales, la paciente deberá en adelante ser examinada anualmente.

Dado que la sensibilidad y la especificidad del Pap convencional son comparables entre las mujeres infectadas por HIV y las mujeres sin infección, el análisis citológico anual parece más razonable que las evaluaciones colposcópicas. Además, dado que esta población de pacientes difícilmente dé su conformidad, la posibilidad de realizar la detección sistemática por medio del Pap en el mismo sitio de atención para la infección por HIV incrementa la probabilidad de que las mujeres realicen el Pap anualmente.¹⁵

Un estudio que comparó la citología convencional con la realizada en medio líquido en la población de pacientes infectadas por HIV encontró que las dos modalidades identificaban un índice similar de lesiones intraepiteliales escamosas (LIE). Sin embargo, las pacientes examinadas mediante estudios citológicos realizados en medio líquido presentaron menor índice de ASCUS comparado con el extendido convencional (9% versus 15%; $p = 0.02$).¹⁶

Las pruebas para la detección del HPV podrían constituir una manera de incrementar la sensibilidad para la detección de displasia; sin embargo, dado que la prevalencia de HPV es extremadamente alta en esta población de pacientes, las pruebas para la detección de HPV seleccionarán a la mayoría de las pacientes infectadas por HIV para la evaluación colposcópica; es improbable, por lo tanto, que esta práctica resulte costo-efectiva.

Manejo del Pap anormal

Es muy probable que el Pap con anomalías mínimas en las pacientes infectadas por HIV muestre alteraciones histológicas

displásicas en la biopsia. El *New York Cervical Disease Study* encontró que la prevalencia de ASCUS en los Pap era de 25% en las mujeres infectadas por el HIV, comparado con 9% en las mujeres sin infección. Entre las mujeres con ASCUS que presentaban infección por HIV, el 12% presentaba indicios histológicos de lesión escamosa intraepitelial de alto grado (LEIAG) en la evaluación colposcópica. En la población equiparable HIV negativa, solo en 3% de las pacientes se encontró este tipo de lesión. En otros estudios, los hallazgos fueron similares.^{17,18}

También deberían sospecharse algunos cambios inflamatorios en el Pap, dado que en este tipo de pacientes puede encontrarse una alta proporción de displasias de alto grado. Algunos profesionales podrían considerar primero una evaluación y tratamiento de la fuente de inflamación, pero si la paciente está siendo remitida nuevamente para el diagnóstico de infección, el médico podría inclinarse por la realización de una evaluación colposcópica al mismo tiempo. Dado que las probabilidades de una displasia de alto grado son mayores de 10% en esta población de pacientes HIV positivas con anomalías mínimas en el Pap, yo recomendaría la realización de una evaluación colposcópica en todas las pacientes infectadas por el HIV que presentan resultados mínimamente anormales en este Pap, y no seleccionaría las pacientes sobre la base de los resultados de la prueba para el HPV.

Todas las pacientes con una infección por HIV que presentan un Pap interpretado como "células escamosas atípicas, no puede excluirse LEIAG", células glandulares atípicas de significación indeterminada (GASI), lesiones escamosas intraepiteliales de bajo grado (LEIBG), LEIAG, adenocarcinoma o carcinoma escamoso, deben ser derivadas para la evaluación colposcópica.

La importancia de la realización de esta evaluación colposcópica debe ser comunicada enfáticamente a estas pacientes. El WIHS encontró que sólo 64% de las pacientes infectadas por HIV cumplieron con la recomendación de la evaluación colposcópica.¹⁹ Aunque este índice es comparable al que se presenta en la población general, es inaceptablemente bajo en este grupo de pacientes que tienen riesgo incrementado de displasia y cáncer.

Dado que las alteraciones en el Pap podrían indicar una anomalía en cualquier localización del tracto genital inferior, la evaluación colposcópica debería comprender la totalidad del tracto genital inferior, con inclusión del cuello, la vagina y la vulva. La incidencia de displasia y cáncer en todo el tracto genital inferior está incrementada en las pacientes infectadas por HIV.²⁰

Curso natural de la displasia

Existe información limitada acerca de la historia natural de la displasia en pacientes con infección por HIV. En un estudio sobre el tratamiento de 102 mujeres infectadas por HIV que presentaban cambios histológicos compatibles con LEIBG, realizado por 2 años, el 21% de las pacientes evolucionó hacia LEIAG (no se observaron casos de cáncer) y en el 34% de las pacientes la patología remitió. Es notable que el 61% de estas pacientes estaba en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA).²¹ El *European Study Group on Natural History of HIV Infection in Women* encontró entre las 115 mujeres en seguimiento por LEIBG, una tasa de progresión acumulativa del 8% luego de 1 año y una tasa de regresión del 30%.¹¹

Por estos estudios se deduce que la tasa de regresión de LEIBG en mujeres con infección por HIV podría ser inferior a la observada entre las pacientes inmunocompetentes. Sin embargo, es tranquilizador observar que pocas pacientes progresaron y que no se documentaron casos de cáncer a lo largo del seguimiento de 1 a 2 años. La realidad parece ser que la mayoría de las pacientes con infección por HIV en que se diagnosticó LEIBG podrían tener enfermedad persistente pero no progresiva.

Tratamiento

En las mujeres con infección por HIV existe alta propensión a la recurrencia luego del tratamiento. Fruchter²² siguió una cohorte de 127 mujeres infectadas por HIV tratadas por displasia, así como 193 pacientes HIV negativas, demográficamente

equiparables. Estas pacientes fueron tratadas con procedimientos ablativos o bien escisionales. Dentro de los 3 años de tratamiento, 62% de las pacientes infectadas por HIV y solamente 18% de las pacientes HIV negativas mostraron recurrencia. De las pacientes que requirieron un segundo tratamiento, el 50% de las infectadas por HIV evolucionaron hacia una tercera recurrencia, en tanto que ésta sólo se presentó luego de los 18 meses en el 6% de las pacientes sin infección. La modalidad de tratamiento no influyó en la propensión hacia la recurrencia. Tate²³ describió 42 mujeres con infección por HIV y las comparó con 103 mujeres HIV negativas tratadas por displasia cervical mediante diversas modalidades. El 77% de las mujeres infectadas por HIV presentaron recurrencia, comparadas con sólo 19% de las HIV negativas. El valor de los márgenes de la pieza quirúrgica no influyó en el índice de recurrencia de las pacientes infectadas por HIV.²⁴

Un estudio aislado encontró que la aplicación vaginal de 5-fluorouracilo (5-FU) luego de escisión con asa electroquirúrgica (*loop electrosurgical excisional procedure* [LEEP]) en las LEIAG fue efectiva para disminuir el índice de recurrencias en las mujeres infectadas por HIV, en seguimiento por 18 meses (28% de recurrencias en las pacientes tratadas con 5-FU, *versus* 47% en las pacientes tratadas únicamente con LEEP). El 5-FU fue bien tolerado en este ensayo;²⁵ sin embargo, estas pacientes no estaban recibiendo TARGA; el índice de recurrencia a largo plazo es desconocido.

Un estudio muy pequeño evaluó el tratamiento con imiquimod tópico (5%), un modulador de la respuesta inmune efectivo en el tratamiento de las verrugas genitales externas, en dos mujeres con infección por HIV que presentaron la recurrencia de LEIAG del cuello y encontraron al menos una respuesta parcial en cada paciente.²⁶

La TARGA fue introducida en 1996 y ha producido una marcada reducción en las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con el sida.²⁷ La TARGA incluye por lo menos dos inhibidores nucleosídicos de la transcriptasa inversa en combinación ya sea con un inhibidor de la proteasa o con un inhibidor no nucleosídico de la transcriptasa inversa. No está claro cuáles son las repercusiones de la TARGA sobre la displasia cervical. Es posible que pueda prolongar la expectativa de vida de las mujeres infectadas por HIV sin influir sobre el curso de la enfermedad cervical relacionada con el HPV. Alternativamente, una mejor función inmune en las pacientes podría ocasionarles una infección más limitada por HPV, sin la aparición de displasia. En otras palabras, las pacientes podrían ser más proclives a la progresión o bien a la regresión. Varios estudios recientemente publicados se han dedicado a la confirmación de estas hipótesis.

En un estudio realizado en Francia²⁸ se siguieron 88 mujeres infectadas por HIV con indicios histológicos de LEIBG y 80 mujeres con LEIAG por 18 meses en promedio. El 34% de las mujeres con LEIAG regresaron a la normalidad, en tanto que el 41% de las pacientes con LEIAG evolucionaron hacia neoplasia cervical intraepitelial (CIN) de grado I. El 96% de estas mujeres estaban recibiendo TARGA y estuvieron en seguimiento por su displasia por un promedio de 13 meses luego del inicio del tratamiento. En algunos análisis multivariados, las pacientes en TARGA tenían propensión a la regresión de casi el doble (riesgo relativo, 1.93%; CI 95%, 1.14-3.29) con respecto a las que no estaban recibiendo este tipo de tratamiento.

El WIHS realizó una revisión de citologías seriadas en pacientes infectadas por el HIV y encontró que, durante el seguimiento, los Pap eran más propensos a normalizarse (OR, 1.4; CI 95%, 1.04-1.82) y menos proclives a empeorar (OR, 0.68; CI 95%, 0.52-0.88) cuando las pacientes habían recibido TARGA.²⁹ Un análisis reciente de la información proporcionada por el WIHS, basado en las citologías seriadas, mostró que en las pacientes que recibían TARGA la incidencia de regresión era del 12.5% al año, en tanto que ninguna de esas pacientes había presentado regresión con anterioridad al inicio de la TARGA.³⁰

Un análisis similar realizado por el HERS, basado en algunas

citologías seriadas, mostró que la TARGA no se asoció con una diferencia en la regresión de las LEI. Los incrementos en los índices de incidencia de LEI y de progresión fueron asociados con recuentos de linfocitos CD4 inferiores a las 500 células/mm³ y con la presencia de infección por HIV. Los incrementos en el índice de regresión solamente se asociaron con la carga viral del HIV.³¹

En un estudio llevado a cabo en Italia³² se realizó el seguimiento de 163 mujeres infectadas por HIV durante un promedio de 15 meses. La TARGA no tuvo influencia sobre el índice de infección persistente por HPV ni sobre la regresión de la displasia. Otro estudio, también en Italia, siguió 201 pacientes y encontró que los índices de infección por HPV y de lesiones genitales no eran afectados por la TARGA. Existió, sin embargo, un incremento en la regresión de LEIBG; no hubo modificaciones en la regresión de LEIAG ni en su respuesta al tratamiento; no existieron tampoco diferencias en el índice de persistencia del HPV.³³

En una serie pequeña, Robinson³⁴ encontró que las pacientes infectadas por HIV que recibían TARGA (n = 17) eran significativamente menos proclives a tener CIN persistente o recurrente luego de terapia escisional, con respecto a aquellas (n = 35) que no estaban recibiendo este tipo de tratamiento (18% *versus* 70%; p < 0.05).

En general, la TARGA no se asoció con disminución en la incidencia ni en la persistencia de las infecciones por HPV, ni con una disminución en la incidencia ni en la persistencia de las LEIAG. En la medida en que se avanza con nuevos estudios se pueden evaluar con mayor precisión los efectos de la TARGA sobre la historia natural de la displasia cervical y sobre las tasas de recurrencia de las patologías tratadas.

Actualmente existen amplios estudios de investigación dedicados a la formulación de vacunas contra el HPV. Los ensayos de las vacunas tanto profilácticas como terapéuticas comenzaron en la población de pacientes sanas. Los ensayos en las poblaciones de mujeres infectadas por HIV están recién en sus comienzos.³⁵

Conclusiones y recomendaciones

La infección por HPV y la displasia cervical se presentan con mayor frecuencia en mujeres infectadas por HIV. En todas las mujeres infectadas por HIV se debería realizar, por lo menos anualmente, la pesquisa sistemática mediante citología cervical. Todas las pacientes con hallazgos anormales en sus Pap deberían ser derivadas para la evaluación colposcópica. Las pacientes con displasia de alto grado documentada deberían ser tratadas. Luego del tratamiento, todas las pacientes deben ser observadas exhaustivamente para la detección de recurrencias. El tratamiento con agentes como el imiquimod o el 5-FU puede contribuir a la disminución de los índices de recurrencia. En general, las pacientes con lesiones de bajo grado documentadas deberían ser observadas, más que tratadas. Los estudios hasta la fecha no han demostrado claramente que la TARGA se asocie con disminución en los índices de infección por HPV ni con disminución en los índices de incidencia de displasia cervical, ni con mayores índices de regresión de la displasia cervical. Son de extrema importancia la observación cercana continua, por lo menos con una citología anual, y el tratamiento adecuado en caso de una LEIAG. En la medida en que las pacientes con infección por HIV y con sida viven más tiempo y de modo más saludable se podrían llegar a presentar entre ellas mayores índices de patología cervical.

Recepción: 22/10/2004 - Aprobación: 5/2/2005

Copyright © Sociedad Iberoamericana de Información Científica (SIIC), 2005

La autora no manifiesta «conflictos de interés».



Más información en www.siicsalud.com; dirección de correspondencia y bibliografía completa.