

El virus de la inmunodeficiencia humana en ginecología

Xavier Santamaria
Raquel Muñoz
Miguel A. Checa
Pere Fusté
Ramon Carreras

Servicio de
Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Universitat Autònoma
Barcelona

Correspondencia:
Miguel Angel Checa
Servicio de Obstetricia
y Ginecología
Hospital del Mar
Passeig Marítim, 25-29
08003 Barcelona

Resumen

El Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) está adquiriendo una importancia especial en ginecología en nuestro ámbito debido a que la vía de transmisión más importante actualmente es la vía heterosexual y son las mujeres las más expuestas por lo tanto a esta infección. Las consecuencias de esta infección y el desarrollo de patologías ginecológicas como son las infecciones genitales o las displasias cervicales nos hacen centrarnos más en su seguimiento para que no evolucionen a Enfermedades pélvicas inflamatorias o a carcinomas escamosos. La terapia antiretroviral en el campo de la patología cervical no demuestra resultados demasiado claros en cuanto a que dicha terapia mejore la evolución de las lesiones cervicales.

Palabras clave: Virus de la Inmunodeficiencia humana. Enfermedad de transmisión sexual. Virus del Papiloma Humano. Neoplasia intraepitelial Cervical. Terapia antiretroviral.

Summary

Heterosexual transmission is the most important way of transmission in our social environment and women are highly exposed to it. That is the reason why HIV is becoming more important in questions related to gynecology. The consequences of this infection and the development of gynecological disorders like Sexual Transmitted Disease (STD) or cervical dysplasia make us focus in the follow-up of this infection to avoid these lesions progress to squamous carcinoma and Pelvic Inflammatory Disease (PID). The antiretroviral therapy (HAART) do not show to be more effective to improve the evolution of these lesions.

Key words: Human Immunodeficiency Virus (HIV). Sexual Transmitted Disease (STD). Human Papiloma Virus. Cervical Intraepitelial Neoplasia (CIN). HAART.

Introducción

En 1981 se detectó en Nueva York y San Francisco un brote epidémico de una nueva infección produci-

da por un virus desconocido. En 1983 y 1984 investigadores del Instituto Pasteur, de la Universidad de California y del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU, aislaron varias cepas de retrovirus en pacientes con sida y las denominaron LAV, ARV y HTLV-III respectivamente. Posteriormente un Comité Internacional de Taxonomía acuñó la denominación de virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 (HIV-1). Es posible que el HIV-1 se diseminara a partir de alguna región del África Central, donde la infección es endémica y cuya prevalencia en la población general, sobre todo en algunas áreas urbanas, es muy alta. El último retrovirus humano identificado se ha denominado HIV-2, es endémico en algunos países del África occidental y se asemeja más al SIV (virus de la inmunodeficiencia de simios) que al HIV-1. El HIV-2 puede producir un cuadro similar al del sida, pero es menos agresivo que el HIV-1¹⁻³.

Epidemiología

Situación general de la epidemia de VIH/ SIDA

Se estima que en la actualidad hay 36,1 millones de personas que viven con VIH. En el 2000 se infectaron cerca de 5,3 millones de personas en todo el mundo, 600.000 de las cuales eran niños.

El SIDA ha causado la muerte a 21,8 millones de personas desde el inicio de la epidemia. En el 2000, el sida causó la muerte de 3 millones de personas⁴.

África subsahariana

Es la región más gravemente afectada del planeta. Se estima que a finales del 2000 había 25,3 millones de africanos viviendo con el VIH. Otros 17 millones habían fallecido ya por el Sida. Uganda es el único país africano que ha invertido el curso de la epidemia mediante un esfuerzo de movilización na-

cional ha reducido la tasa de prevalencia del VIH del 14% en 1990 al 8% en 2000.

América Latina y Caribe

La prevalencia del VIH/SIDA es de 1,8 millones de personas. Haití tiene la prevalencia del VIH más elevada del mundo a excepción de África subsahariana.

Asia y Oriente Medio

En Asia existen aproximadamente 6,4 millones de personas portadoras del virus. En África del Norte y Oriente Medio en el 2000 se produjeron 80.000 nuevas infecciones y el total de personas que vivían con el VIH/SIDA se elevó a 400.000.

Europa oriental y Asia central

Las tasas de infección están aumentando de una forma alarmante. En el 2000, la epidemia todavía estaba centrada entre los consumidores de drogas intravenosas y sus parejas sexuales, la prostitución y las infecciones de transmisión sexual.

Países industrializados

Viven cerca de 1,5 millones de personas con el VIH, la mayoría de las cuales viven de forma productiva gracias a las terapias antiretrovirales de uso generalizado. En la mayoría de países industrializados, los esfuerzos preventivos se encuentran atascados⁴.

Epidemiología España

Nuevos diagnósticos de VIH en España

Durante la década de los ochenta, el VIH se propagó con rapidez por España, alcanzándose la máxima incidencia de infecciones entre 1984 y 1987. A partir de entonces, se ha producido un descenso mantenido en la incidencia de VIH. La transmisión en UDVP se produjo principalmente en la década de los ochenta, descendiendo con el transcurso del tiempo⁵. La transmisión homo/bisexual también ocurrió predominantemente en los ochenta, pero se han mantenido niveles de transmisión no despreciables. La transmisión heterosexual ha alcanzado los niveles máximos en la década de los noventa, y en los últimos años sería el mecanismo de transmisión más importante⁶.

Se estima que en España viven entre 120.000 y 140.000 personas infectadas por el VIH, aproximadamente 3 por cada 1.000 habitantes están infectados. El grado de afectación es menor en mujeres que en hombres⁷.

A nivel del estado no se dispone de esta información, sin embargo, los diagnósticos registrados en algunas comunidades autónomas, continúan mostrando descensos en la incidencia de nuevos diagnósticos de VIH, estimándose que en España se producirían entre 2000 y 4000 nuevas infecciones al año, lo que supone una incidencia del 75 y 95 casos por millón de habitantes. La razón Hombre/Mujer en 6 comunidades autónomas es de 3, similar a los casos de sida⁷.

El descenso en la incidencia de nuevas infecciones y de la mortalidad asociada al VIH ha estabilizado el número de personas vivas e infectadas por el VIH.

Según las notificaciones recibidas en el Registro Nacional de Sida hasta diciembre de 2004 se estima, que en el 2004 se diagnosticaron en España 2.034 casos de Sida de los cuales 1569 correspondieron a hombres y 465 a mujeres, que en comparación con los 2.279 estimados en 2003 supone un 10,7% de descenso, que afecta principalmente a hombres^{7,8}.

La infección por VIH sigue sin tratamiento curativo a pesar de la alta eficacia demostrada por las nuevas terapias antiretrovirales, y todavía se siguen produciendo un número considerable de casos de Sida y de fallecimientos que sitúan a España entre los países de mayor incidencia de Europa Occidental, ocupando el segundo puesto en la región⁷.

La incidencia anual de Sida en España fue ascendente hasta mediados de los noventa, en 1994 se produjo el punto de máxima incidencia coincidiendo con la ampliación de la definición de casos de Sida. El tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha tenido un gran impacto en la calidad de vida y la supervivencia de las personas infectadas, desde el inicio de su administración en 1996. La TARGA ha logrado descensos importantes en la incidencia de SIDA y en la mortalidad asociada (13). Entre 1996 y 2003 se registró un descenso de casos de Sida mayor del 65%, con la mayor caída entre 1996-1999 para ambos sexos (-54%), mientras que en el último cuatrienio se ha detectado una tendencia a la estabilidad. La razón Hombres/Mujeres se ha mantenido por encima de 3 a lo largo de toda la epidemia⁷⁻⁹.

Los casos de Sida por transmisión madre-hijo son los que han sufrido un descenso mayor debido a la recomendación establecida en 1994 de tratar con zidovudina a las mujeres embarazadas infectadas por el VIH. Globalmente la incidencia de Sida en esta categoría disminuyó un 93% entre 1995 y 2002, año a partir del cual se registran casos esporádicos⁹.

El patrón sociodemográfico y epidemiológico de las personas diagnosticadas como nuevos casos de Sida, puede diferir mucho respecto al de aquellas diagnosticadas de infección reciente de VIH. En el 2004 se diagnosticaron 2.034 casos de Sida, en los que predominaron los hombres (77,1%). El 47,6% de las personas que han desarrollado sida en 2004 contrajeron la infección por compartir material de inyección para la administración de drogas por vía parenteral (49,1% de hombres y 42,6% de mujeres). Los casos producidos por relaciones heterosexuales ascienden al 27,9%, adquiriendo una gran importancia en las mujeres donde representan el 48,8%. La tercera vía de transmisión es la relación entre hombres homo/bisexual que supone el 15,4%. La proporción de casos pediátricos (<13 años) se sitúa en el 0,2%. La incidencia de Sida de transmisión madre-hijo desciende ligeramente, estimándose 6 casos en 2003 y 3 en 2004.

El porcentaje de casos de Sida atribuidos a transmisión heterosexual ha ido aumentando progresivamente desde el 8,1% en 1990 al 28% en 2003, sin embargo, los casos diagnosticados entre 2003 y 2004 muestran un descenso del 11%. La edad media del diagnóstico de Sida ha pasado de 31 años en 1990 a 40,2 en 2004 (edad media en hombres:40, edad media en mujeres:38, en el 2003). Este aumento de la edad media refleja una afectación por el Sida progresivamente menor en las nuevas cohortes de nacimiento, así como una menor incidencia secundaria a los nuevos tratamientos⁶.

En el 2004, el 37,5% de las personas diagnosticadas de Sida no conocían su infección por el VIH, destacando la vía de transmisión heterosexual que supuso un 60,8% y las relaciones homosexuales entre hombres que supuso un 57,57.

Hasta finales del 2003 se notificaron 2.009 casos de Sida en personas de otros países de origen desde el comienzo de la epidemia, que suponen el 2,9% del total. En el 2004 supusieron el 13,6% de las notificaciones, la mayor parte procedente de países en desarrollo de África y Latinoamérica. El análisis descriptivo de los casos y su tendencia pone de manifiesto una subepidemia con perfiles diferentes al patrón clásico de la epidemia de Sida en España⁹.

Nuevos diagnósticos de infección por VIH en Cataluña

Según los datos recogidos por el Centro de Estudios Epidemiológicos sobre el Sida de Cataluña (CEESCAT) del Departamento de Salud, desde la puesta en marcha en el 2001 del sistema voluntario de declara-

ción de nuevos diagnósticos de infección por el VIH, se han notificado 1.932 nuevos diagnósticos (76% hombres i 24% mujeres). La población de edad más afectada está entre 25-39 años.

La vía de transmisión más frecuente entre los hombres: relaciones heterosexuales (47,6%) y relaciones homosexuales (35,5%). La vía de transmisión más frecuente entre las mujeres: relaciones heterosexuales (77,5%). El uso de drogas por vía parenteral, tanto en hombres como en mujeres, abarca el 19,2%.

El porcentaje de inmigrantes entre los nuevos diagnósticos de infección es del 25,4%. La vía de transmisión más frecuente es la sexual¹⁰.

SIDA en Cataluña

Según los datos recogidos por el Centro de Estudios Epidemiológicos sobre el Sida de Cataluña (CEESCAT) del Departamento de Salud, desde Octubre de 1981 hasta el 30 de junio de 2004, se han diagnosticado un total e 14.765 casos de sida en personas residentes. De los cuales, el 80,6% son hombres y el 19,4% son mujeres. En Cataluña el sida afecta sobretudo a la población entre 25-39 años, residentes en áreas urbanas.

La vía de transmisión más frecuente entre las mujeres: uso de drogas por vía parenteral (59,22%), seguida de las relaciones heterosexuales (34,07%).

En los últimos años el grupo de transmisión heterosexual ha experimentado un aumento muy significativo desde el inicio de la epidemia y ha pasado del 4% (1998) al 36% (2003). Este cambio ha comportado que la vía de transmisión heterosexual pasara a ser la más frecuente entre las mujeres en el 2001.

En la población inmigrante, la notificación de casos de sida ha aumentado del 5,5% al 17,6% del total de los casos en el 2003, con predominio de latinoamericanos (35,9%) y de hombres (84,7%). La edad media de los hombres y mujeres inmigrantes con sida es de 36,1-33,7 años respectivamente. La vía de transmisión más frecuente es la sexual.

Se han notificado 90 casos de sida que se han iniciado con cáncer invasivo de cérvix (5,2%), desde el cambio de definición de sida (En 1993 los CDC de EE.UU publicaron la última revisión de los criterios definitivos de sida incluyendo 3 nuevas entidades clínicas: carcinoma de cérvix invasivo, tuberculosis pulmonar y neumonía recurrente.

El sida fue la primera causa de mortalidad entre la población joven en Cataluña entre 1992-1996. En el Registro de Casos de sida constan 9.250 defunciones (62,6% de los casos de sida notificados). Tras la introducción de los tratamientos antiretrovirales de alta actividad en 1997, las muertes por sida se han reducido¹⁰.

Mecanismos de transmisión

Desde el descubrimiento del VIH las investigaciones han proporcionado mucha información invaluable en el área médica, científica y de salud pública acerca del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA). Se han identificado claramente las formas en las que se puede transmitir el VIH. El VIH se transmite fundamentalmente a través del contacto sexual con una persona infectada, al compartir agujas o jeringas (fundamentalmente para inyectarse drogas) con una persona infectada o, con menos frecuencia (y ahora muy raramente en aquellos países donde se examina la sangre en busca de anticuerpos del VIH), a través de transfusiones de sangre contaminada o factores de coagulación contaminados. Los niños hijos de madres portadoras del VIH pueden infectarse antes o durante el nacimiento o al ser alimentados con leche materna después del mismo.

En un entorno hospitalario, han ocurrido casos de trabajadores infectados con el VIH luego de haberse pinchado con jeringas que contenían sangre infectada con el VIH o, con menor frecuencia, después de que la sangre infectada entra en contacto con una herida abierta o una membrana mucosa (por ejemplo los ojos o el interior de la nariz)¹¹.

No se ha hallado evidencia científica que se pueda transmitir el VIH de otras formas. Si el VIH se transmitiera por otras rutas (como a través del aire, agua o insectos) los patrones de casos de SIDA reportados serían muy diferentes a lo observado. Por ejemplo, si los mosquitos pudieran transmitir la infección por VIH, se habría diagnosticado el SIDA en muchos más niños y preadolescentes. En este trabajo describiremos las formas de transmisión del VIH más relacionadas con las mujeres siendo vía de transmisión sexual la que ha adquirido más importancia en la última década en las mujeres de nuestro país¹².

Transmisión sexual

En todo el mundo, más del 90% de las infecciones por HIV están asociadas a transmisión heterosexual.

No obstante, en muchos países desarrollados la mayoría de los nuevos casos diagnosticados se deben a transmisiones homosexuales aunque se ha experimentado en los últimos años un aumento en la prevalencia de la transmisión heterosexual llegando a ser superior (como el caso de España) a la vía de transmisión homosexual.

Es posible intervenir en los factores de riesgo y cofactores asociados con la transmisión sexual del HIV. A pesar de ello, el factor más importante en la transmisión parece ser la carga viral ya que el riesgo de transmisión sexual es mayor cuanto el compañero sexual infectado mayor carga viral circulante presenta ya que esto se puede correlacionar bien con la carga viral del tracto genital.

Por lo tanto cuando un paciente infectado con el HIV se encuentra en el "periodo ventana" entre la primoinfección y la seroconversión la carga viral es muy alta al igual que la infectividad. A medida que la seroconversión determina el inicio de una respuesta inmune vigorosa y la carga viral circulante desciende y la infectividad se reduce. Un segundo periodo de alta infectividad en la evolución natural de la enfermedad se encuentra en el momento en el que la inmunosupresión de la persona aumenta, lo que incrementa la viremia y por lo tanto la carga viral en las secreciones cervicovaginales, fluidos rectales, y eyaculado.

Otros hechos que contribuyen a la mayor infectividad son aquellos factores que favorecen el reclutamiento de linfocitos CD 4+ en el tracto genital como las ETS¹³, especialmente aquellas causantes de úlceras genitales tales como chancroide, herpes, sífilis (riesgo relativo por 5-10), y otras que producen inflamación y exudado genital como la infección por chlamydia, gonococo, vaginosis bacteriana y candidiasis (riesgo relativo 2-%) siendo éstas últimas más prevalentes. Es por ello que es muy importante detectar y tratar todo tipo de ETS¹⁴.

La susceptibilidad genética juega también un papel importante en la historia natural y carga viral y que pueden producir una rápida progresión de la enfermedad.

Los factores que facilitan la transmisión son aquellos que incluyen un aumento del contacto de la sangre con secreciones genitales infectadas durante la relación sexual y incrementan el contacto virus-célula con células vulnerables de los epitelios del recto, cervix, vagina o cavidad oral¹⁵. Además el aumento del tiempo de contacto de las secreciones en un ambiente húmedo incrementa la transmisibilidad lo que explica que los porcentajes de transmisión varón-mujer sean mayores que mujer-varón¹⁶⁻¹⁷.

El riesgo de infección se relaciona más con el comportamiento sexual que con las orientaciones sexuales. El riesgo de transmisión sexual se asocia con varios factores que citamos en la Tabla 1¹⁸.

Besos

El contacto casual con besos con la boca cerrada o "beso social" no representa un riesgo de transmisión del VIH. Debido a la posibilidad de que se entre en contacto con la sangre al besar con la boca abierta se recomienda que no se realice esta actividad con personas infectadas aunque se considera que el riesgo de contraer el VIH al besar con la boca abierta es muy bajo.

Mordidas

En 1997, los CDC¹⁹ publicaron los resultados de una investigación realizada por un departamento estatal de salud acerca de un incidente que sugería una transmisión de VIH por contacto de sangre con sangre por mordida humana. Ha habido otros casos en la literatura médica en los que el VIH parece haber sido transmitido por mordida. En cada uno de estos incidentes se informó de un trauma severo con desgarre y lesiones extensas de tejido así como la presencia de sangre. La mordida no constituye un mecanismo común de transmisión del VIH. De hecho, existen numerosos casos de mordidas que no causaron infección por VIH.

Saliva, lágrimas y sudor

Se ha hallado VIH en cantidades muy bajas en la saliva y las lágrimas de algunos pacientes de SIDA.

Es importante tener en claro que el hecho de hallar una pequeña cantidad de VIH en un fluido corporal no necesariamente significa que el VIH pueda ser transmitido por dicho fluido corporal. No se ha detectado el VIH en el sudor de las personas infectadas. Nunca se ha demostrado que la saliva, lágrimas o sudor puedan causar la transmisión del VIH.

Desde los inicios de la epidemia del VIH, ha habido preocupación en cuanto a la transmisión del virus a través de los insectos que pican y se alimentan de sangre. Sin embargo, los estudios realizados por los investigadores del CDC y otras instituciones no han hallado evidencia alguna de la transmisión del VIH por medio de insectos-incluso en aquellas áreas donde se han presentado muchos casos de SIDA y existen grandes poblaciones de insectos tales como mosquitos. La ausencia de dichos brotes, a pesar de intensos esfuerzos para detectarlos, apoya la conclusión de que los insectos no transmiten el VIH.

Infecciones del tracto genital y HIV

Las infecciones ginecológicas se encuentran con frecuencia en pacientes infectadas por el HIV o con riesgo de estarlo. Sin embargo, algunos estudios sugieren que las ETS ocurren con igual frecuencia en pacientes infectadas como en pacientes no infectadas^{20,21}.

Enfermedades no ulcerosas

Vaginosis bacteriana

No hay evidencia científica de que la vaginosis bacteriana (VB) tenga un curso más agresivo en pacientes

Factores de riesgo de transmisión

- Riesgo de la pareja sexual de ser infectada que depende del comportamiento sexual y exposición previa.
- Integridad de la mucosa expuesta a la relación sexual (oral, rectal-anal,..) así como cofactores de la transmisión sexual como ETS o abrasiones traumáticas.
- Sexo anal por el traumatismo secundario a la inserción en un orificio no epitelizado.
- El uso de métodos de barrera en especial el preservativo de látex.
- Número de parejas sexuales-La infectividad de la pareja sexual.
- Número de exposiciones sexuales con una pareja sexual infectada.
- Susceptibilidad genética a la infección con algún antígeno leucocitario humano (HLA).
- Colonización anormal de la vagina tras uso de antibiótico, ducha o traumatismo.
- Susceptibilidad genética a la infección por HIV.
- Ectopia cervical.

Otros Factores

- Contracepción oral que está relacionado con mayor ectopia cervical y riesgo de infección o que por el contrario pueda tener un riesgo menor por la prevención de embarazo y la influencia hormonal.
 - Exposición previa al HIV o a antígenos celulares sin infección dando resultado a efecto protector o sensibilizador.
 - Variaciones genitales que provocan un mayor o menor tiempo de contacto con secreciones genitales infectadas tras el coito.
 - Circuncisión femenina que puede facilitar el sangrado vaginal.
 - Tipo de prenda de vestir que puede provocar un mayor tiempo de contacto con secreciones infectadas o una mayor fricción con genitales que pueda causar.
-

Tabla 1.

infectadas por el HIV. Sin embargo, varios estudios han evidenciado que las mujeres con VB son más susceptibles de ser infectadas por el HIV²².

Trichomoniasis

Se cree que la trichomoniasis facilita la infección del HIV como consecuencia de los cambios inflamatorios en la mucosa vaginal tal y como pequeñas lesiones hemorrágicas y infiltración celular local lo que incrementaría el riesgo de transmisión bidireccional, y por lo tanto el riesgo de transmisión a las parejas sexuales de la mujer infectada por el HIV²³.

Vulvovaginitis candidiásica

Las pacientes infectadas por el HIV con inmunodeficiencia moderada o leve poseen mayores porcentajes en estudios realizados de vulvovaginitis candidiásica además de ser más resistentes al tratamiento. Sólo se ha informado un aumento significativo de dicha patología en pacientes infectadas por el HIV con CD 4+ inferior a 100/mm³ ²⁴.

También se ha observado que las pacientes seronegativas para el HIV son más frecuentemente colonizadas por especies no albicans (*C. glabrata*)²⁵.

Además se ha observado en estudios in vitro que el indinavir y ritonavir inhiben poderosamente un enzima que se cree que tiene es un factor importante de virulencia en la patogenia por las especies de *Candida*.

Enfermedades ulcerosas

Las úlceras genitales se caracterizan por facilitar la transmisión como la adquisición del HIV. Son varios los gérmes más frecuentes causantes de úlceras genitales aunque se han descrito úlceras idiopáticas genitales en mujeres con estadio avanzado de SIDA que se caracterizan por ser muy resistentes al tratamiento y que pueden dar lugar a sangrado genital importante o incluso a fistulas.

Herpes simple

En el *National Health and Nutrition Exam Survey* (NHANES III) se constató una seroprevalencia de HSV-2 del 21,9% entre 13000 participantes lo que es indicativo de la alta prevalencia de coinfección por HSV en pacientes infectadas por HIV²⁶.

Por lo general, en pacientes inmunocompetentes las úlceras genitales acostumbran a ser por infección por HSV-2 mientras que en pacientes inmunocomprometidos las úlceras genitales también pueden deberse en un mayor porcentaje a HSV-1. Las recurrencias se producen con mayor frecuencia en pacientes con un recuento bajo de CD4+²⁷.

Para el tratamiento destacar que recomienda como agente de primera línea terapéutica el aciclovir aun-

que un 11-17% pacientes infectados por HIV pueden presentar resistencia a dicho fármaco, aconsejándose el aciclovir intravenoso, foscarnet, cidofovir tópico y trifluride tópico como agentes de segunda línea²⁸.

Sífilis

El cuadro clínico de la infección por sífilis en pacientes HIV no difiere sustancialmente de las mujeres HIV negativo. Sin embargo, el diagnóstico puede llegar a ser más complicado por la mayor tasa de falsos positivos en las pruebas serológicas probablemente debido a la activación policlonal producida por el HIV. El diagnóstico, tratamiento y evaluación de sífilis en pacientes inmunocomprometidos debe ser agresivo²⁹.

Chancroide

Hay pocos estudios sobre la infección por *H. dreyeri* en pacientes HIV positivos y algunos de ellos sugieren que los estos pacientes requieren terapia más prologada que los pacientes HIV negativos. Sin embargo, no se asoció falta de respuesta al tratamiento con seropositividad para HIV en un estudio randomizado y controlado comparando la respuesta a ciprofloxacino con la de la eritromicina.

Enfermedad Inflamatoria Pélvica (EPI)

La Enfermedad Inflamatoria Pélvica es una entidad patológica que se asocia frecuentemente con infección por HIV en unos rangos que oscilan entre 8-29% según la localización geográfica³⁰.

La infección por HIV parece alterar el curso de la EPI a juzgar por un estudio en el que se demostraba mayor prevalencia de endometritis en la autopsias de pacientes infectadas por el HIV que en las no infectadas. También las pacientes infectadas por el HIV pueden ser más propicias a manifestar complicaciones de la EPI como abscesos tubo-ováricos (ATO) como demuestra un estudio que comparó 44 pacientes infectadas por el HIV con 163 pacientes libres de infección. Las exploraciones ecográficas mostraron un porcentaje mayor de ATO en pacientes HIV positivas (45,8%) en comparación con las pacientes HIV negativas (27,4%) ($p=0.07$)

Sin embargo, estudios prospectivos han demostrado poca diferencia entra la respuesta a la antibioticoterapia en pacientes infectadas por el HIV en comparación con las pacientes libres de enfermedad.

HIV Patología cervical

Está ampliamente documentado que el VIH representa un factor de riesgo para la adquisición de la

infección por VPH y la aparición y progresión de las lesiones intraepiteliales asociadas al VPH, desde la atipia citológica menor (ASCUS) hasta el cáncer cervical invasor, aumentando la prevalencia y severidad de las lesiones conforme avanza el grado de inmunosupresión. En caso de enfermedad por VIH severa-SIDA el curso clínico es indolente, con mayores y más rápidas tasas de progresión a lesión de alto grado, menor probabilidad de regresión espontánea en las SIL de bajo grado y elevadas tasas de fracasos terapéuticos y recidivas. Además, las lesiones se presentan a menudo multifocales, sincrónica o metacrónicamente, pudiendo afectar cualquier localización del tracto genital inferior. En 1993 se reconoce el cáncer cervical como criterio clínico que define SIDA.

Los avances en el tratamiento antiretroviral están consiguiendo detener la rápida degeneración del sistema inmune, prolongando notoriamente una aceptable calidad de vida en estas pacientes. En el caso de la patología cervical la mejora del estado inmune pudiera teóricamente disminuir las tasas de adquisición del VPH y tal vez las tasas de progresión de las lesiones epiteliales establecidas. Aunque por otra parte, el estado de cronificación del proceso VIH plantea algunas incógnitas en cuanto a la evolución de patologías coexistentes que a su vez requieren de cierta evolución en el tiempo para manifestar plenamente su potencial más deletéreo, como es el caso de las CIN.

PVH y VIH en la fisiopatología de las SIL

Está ampliamente aceptada la asociación entre la infección genital por PVH y el riesgo de desarrollar de una neoplasia escamosa del tracto genital inferior³¹⁻³³. Por otra parte también está establecida la relación entre los estados de inmunosupresión crónica (congénita, yatrogénica o adquirida) y el riesgo de padecer un cáncer anogenital^{34,35}. De especial importancia resulta la inmunidad local mediada por células en el control de la infección PVH. En pacientes VIH se ha observado asociación entre las anomalías de distintos marcadores de la función inmune (niveles de linfocitos T CD4, por ejemplo) y la repercusión clínica de SIL-PVH^{36,37}. Es posible que el estado de inmunocompromiso facilite además la infección por múltiples genotipos PVH, aumentando la probabilidad de adquirir un PVH de riesgo oncogénico y el riesgo para SIL de alto grado³⁸. Por otra parte, también se especula con una interacción sinérgica directa VIH-PVH a nivel celular que podría ser independiente del estado inmunitario sistémico y local

de la paciente VIH. Por otra parte, el papel que juegan ciertos cofactores relacionados con SIL-PVH como el tabaco u otras enfermedades de transmisión sexual concomitantes, por ejemplo, podría variar ante la presencia de VIH.

VIH y SIL. Epidemiología

Numerosos autores comunican incrementos variables de la prevalencia de la infección por PVH (20-70% dependiendo de la técnica utilizada) en pacientes VIH, incluidos los PVH de riesgo y la infección por múltiples tipos virales concomitantes, así como de las lesiones intraepiteliales (SIL) tanto de bajo como de alto grado, con tasas que mayoritariamente oscilan entre 25 y 40%^{39,40}. Los primeros datos consistentes, que datan de principios de los años 90 han sido corroborados por series posteriores más amplias, estudios caso-control, de cohortes y registros poblacionales. Por otra parte, también se documenta mejor la relación de SIL con el grado de inmunocompetencia. Frisch, *et al.*, analizando una base de datos estadounidense con más de 51000 mujeres con VIH/SIDA sitúan el riesgo relativo global para carcinomas in situ e invasor de cérvix en 4,6 y 5,4 respectivamente. En un estudio de cohortes Ellerbrock, *et al.*⁴¹ comunican una prevalencia de SIL de 20% en pacientes VIH, con una incidencia de 8,3 casos por 100 pacientes/año, porcentajes muy superiores a la detectados en la población seronegativa. En un estudio transversal realizado en Francia Heard, *et al.*⁴² comunican una prevalencia de PVH en un grupo de 307 pacientes VIH+ de 53%, con 27% de SIL. La SIL es 17 veces más frecuente ante altas cargas virales de VPH, y a su vez la alta carga viral de VPH es más frecuente (x2) cuando T CD4 < 200. Se observó aumento de la carga DNA VPH, tipos oncogénicos y expresividad clínica al incrementar la inmunodepresión. En un estudio multicéntrico prospectivo de cohortes (1713 VIH+, 483 VIH-) del Women Interagency VIH Study (WIHS) Massad, *et al.*⁴³ comunican las siguientes prevalencias de citologías patológicas: citología anómala: 38,3%, ASCUS 20,9%, LSIL 14,9%, HSIL 2,3%, cáncer 0,2%. Los porcentajes de HSIL y cáncer en VIH- fueron 1,2% y 0,0% respectivamente. Los factores de riesgo para citología anómala en análisis multivariante fueron, además del estado de seropositividad, los niveles de CD4, la carga viral VIH, detección de PVH, historia anterior de anomalía citológica y número de parejas en los últimos 6 meses. Six⁴⁴ encuentra que tanto la prevalencia de SIL como la progresión de LSIL a HSIL aumenta cuando los niveles de CD4 < 500. En el estudio de Wright, *et al.*,⁴⁵ el aumento de CIN de alto grado observado

con cifras crecientes de inmunosupresión no fue significativo, aunque el relativamente pequeño número de mujeres con lesión de alto grado limitó la capacidad del estudio para detectar esta relación. Massad, *et al.*,⁴⁶ analizan en la cohorte del WISH la evolución de distintas anomalías citológicas. La incidencia de ASCUS fue de 26,4 /100mujeres-año y de LSIL 8,9/100mujeres-año. Las lesiones de alto grado/cáncer fueron raras, pero significativamente más frecuentes que en la población seronegativa (5,9 frente a 2,1 [RR] 2,1; $p=0.01$). Las mujeres con AGUS tuvieron más posibilidades de presentar VPH oncogénicos y lesiones escamosas de alto grado. El estado frente al VIH, la carga viral (> 4000 copias/ml), el recuento CD4 ($< > 200/\text{mm}^3$) y la detección VPH se asociaron a mayor probabilidad de presentar una citología anómala. ($p < 0,05$). La progresión de la anomalía citológica a los seis meses fue significativamente superior en las mujeres VIH+ (14% frente a 7%), mientras que la regresión fue menor (43% frente a 66%). Tras el ajuste con respecto al estado VPH, el estado VIH o títulos bajos de CD 4 no se asociaron a progresión (punto en el que coinciden varios estudios), aunque un bajo recuento de CD 4 siguió asociado a una menor tasa de regresión. Las tasas de incidencia, progresión y regresión de la citología anormal no difirieron entre las mujeres VIH positivas y negativas cuando el recuento de CD4 $> 200/\text{mm}^3$ y valores de VIH ARN < 4000 copias/ml, ajustando frente al VPH. Las tasas de incidencia y progresión a los seis meses fueron mayores y las de regresión mínimas ante coinfección por varios VPH oncogénicos. En resumen, se destaca que la incidencia de anomalías de alto grado fue escasa y que las tasas de progresión/regresión se ven afectadas significativamente sólo ante severa inmunodepresión y mal control de la carga viral VIH.

Estos datos demuestran la mayor prevalencia de SIL, que parece ser independiente de otros factores de riesgo de SIL a menudo presentes en pacientes VIH y estiman que el riesgo se incrementa conforme aumenta la carga viral VIH y disminuyen los niveles de CD4.

La mejora de la inmunidad en estas pacientes merced a los nuevos tratamientos antiretrovirales en terapia múltiple se postula que puede minimizar la repercusión de las SIL, aunque por otra parte al aumentar las expectativas de vida de estas mujeres se incrementa la posibilidad de evolución en el tiempo de las lesiones escamosas más larvadas. En un estudio para valorar el impacto de la terapia antiretroviral múltiple de gran actividad a corto plazo (6 meses) en pacientes incluidas en el WIHS⁴⁷ se encontró que las mujeres que recibieron terapia múltiple incre-

mentaron un 40% la probabilidad de experimentar regresión de las lesiones junto a menor probabilidad de progresión, tras el ajuste respecto al frotis y niveles de CD4 iniciales. Heard, *et al.*⁴⁸ comunican que bajo terapia múltiple se incrementa por dos la probabilidad de regresión de SIL a los doce meses. Robinson, *et al.*⁴⁹ comunican menores tasas de persistencia/recidiva de SIL tras tratamiento de HSIL mediante conización junto a terapia antiretroviral.

Sin embargo, estudios recientes apuntan a que si bien el tratamiento antiretroviral múltiple puede alargar el tiempo de evolución de las lesiones intraepiteliales, no parece que incremente la posibilidad de regresión de dichas lesiones. Así, Schuman *et al.* en un estudio de casos-controles con 774 pacientes HIV seropositivas no demuestran un mayor porcentaje de regresión de lesiones SIL en pacientes con HAART comparadas con pacientes seropositivas sin HAART tras un seguimiento medio de 5.5 años⁵⁰. Ahdieh-Grant, *et al.* demostraron en un estudio prospectivo multicéntrico con una cohorte de 2059 pacientes y seguimiento durante 7 años que la mayoría de lesiones cervicales en pacientes HIV seropositivas, incluyendo las pacientes con terapia HAART no regresan a la normalidad contradiciendo, por lo tanto, los estudios citados anteriormente⁵¹.

Bibliografía

1. De Vita VT, Hellman S, Rosenberg SA, Curran J, Essex M, Fauci AS, eds. *AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention*. 4.ª ed., Filadelfia: Lippincott-Raven, 1997.
2. Buira E, Gatell JM, Zamora L, Mallolas J, Miró JM, Soriano E. Análisis de 1.187 casos consecutivos de SIDA: variaciones y tendencias en el tiempo. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 1996;14:290-5.
3. Chamberland ME, Ward JW, Curran JW. Epidemiology and prevention of AIDS and HIV infection. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Principles and practice of infectious diseases*. Nueva York: Churchill Livingstone, 1995;1174-203.
4. *Situación general de la epidemia de VIH / SIDA* www.onu.org/temas/sida.
5. Teira R, Suarez-Lozano I, Muñoz P, Viciano P, Lozano F, Galindo MJ, *et al.* Changing trends in HIV epidemic; recent diagnoses in the Spanish VACH cohort (2000 - 2002). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2005;23(4): 213-7.
6. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. *Vigilancia epidemiológica del SIDA y el VIH en España. Estimaciones de la incidencia y prevalencia global de la infección por el VIH*. Capítulo V.

7. Ministerio Sanidad y Consumo. *Situación de la epidemia e VIH/Sida en mujeres*. Octubre 2004. www.msc.es.
8. Vigilancia epidemiológico del Sida en España. Registro Nacional de casos de Sida. Actualización 31 de diciembre de 2004. Informe semestral nº2, Año 2004. Instituto de Salud Carlos III. Centro Nacional de Epidemiología. www.cne.isciii.es.
9. *Boletín epidemiológico semanal España*. MSC. Centro Nacional de Epidemiología. Semanas 24 - 25 del 13/6 al 26/6 de 2004. 2004;12(13):137-48.
10. CEESCAT. Centro de Estudios Epidemiológicos sobre el SIDA de Cataluña.
11. Greenspan AL, Curran JW. Communicating surveillance, epidemiologic, and laboratory information on HIV infection and AIDS. *Public Health Rep* 1991;106(6):721-6.
12. From the Centers for Disease Control and Prevention. Diagnosis and reporting of HIV and AIDS in states with integrated HIV and AIDS surveillance--United States, January 1994-June 1997. *JAMA* 1993;279(21):1686-7.
13. Sebtiloane MH. HIV and gynaecological infections. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2005;19(2):231-41. Epub 2004 Dec 13.
14. Howell AL, Asin SN, Yeaman GR, Wira CR. HIV-1 Infection of the Female Reproductive Tract. *Curr HIV/AIDS Rep* 2005;2(1):35-8.
15. Morrison CS, Bright P, Wong EL, Kwok C, Yacobson I, Gaydos CA, et al. Hormonal contraceptive use, cervical ectopy, and the acquisition of cervical infections. *Sex Transm Dis* 2004;31(9):561-7.
16. Mastro TD, Satten GA, Nopkesorn T, Sangkharomya S, Longini IM Jr. Probability of female-to-male transmission of HIV-1 in Thailand. *Lancet* 1994;22;343(8891):204-7.
17. Baeten JM, Nyange PM, Richardson BA, Lavreys L, Chohan B, Martin HL Jr, et al. Hormonal contraception and risk of sexually transmitted disease acquisition: results from a prospective study. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185(2):380-5.
18. McClelland RS, Lavreys L, Katingima C, Overbaugh J, Chohan V, Mandaliya K, et al. Contribution of HIV-1 infection to acquisition of sexually transmitted disease: a 10-year prospective study. *J Infect Dis* 2005 Feb 1;191(3):333-8. Epub 2004;22.
19. CDC calls name reporting a local issue. Centers for Disease Control and Prevention. *AIDS Alert* 1998;13(2):15-6.
20. Helfgott A, Eriksen N, Bundrick CM, Lorimor R, Van Eckhout B. Vaginal infections in human immunodeficiency virus-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 2000;183(2):347-55.
21. Cohn SE, Clark RA. Sexually transmitted diseases, HIV, and AIDS in women. *Med Clin North Am* 2003;87(5):971-95. Review.
22. Sewankambo N, Gray RH, Wawer MJ, Paxton L, McNaim D, Wabwire-Mangen F, et al. HIV-1 infection associated with abnormal vaginal flora morphology and bacterial vaginosis. *Lancet* 1997 Aug 23;350(9077):546-50. Erratum in: *Lancet* 1997 Oct 4;350(9083):1036.
23. Moodley P, Wilkinson D, Connolly C, Moodley J, Sturm AW. *Trichomonas vaginalis* is associated with pelvic inflammatory disease in women infected with human immunodeficiency virus. *Clin Infect Dis* 2002 Feb 15;34(4):519-22. Epub 2002 Jan 7.
24. Bradshaw CS, Morton AN, Garland SM, Morris MB, Moss LM, Fairley CK. Higher-risk behavioral practices associated with bacterial vaginosis compared with vaginal candidiasis. *Obstet Gynecol* 2005;106(1):105-14.
25. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *AIDS* 1993;7(1):95-102.
26. Hook EW 3rd, Cannon RO, Nahmias AJ, Lee FF, Campbell CH Jr, Glasser D, Quinn TC. Herpes simplex virus infection as a risk factor for human immunodeficiency virus infection in heterosexuals. *J Infect Dis* 1992;165(2):251-5.
27. Tien PC, Kovacs A, Bacchetti P, French AL, Augenbraun M, Cole SR, et al. Women's Interagency HIV Study. Association between syphilis, antibodies to herpes simplex virus type 2, and recreational drug use and hepatitis B virus infection in the Women's Interagency HIV Study. *Clin Infect Dis*. 2004 Nov 1;39(9):1363-70. Epub 2004;7.
28. Celum CL, Robinson NJ, Cohen MS. Potential effect of HIV type 1 antiretroviral and herpes simplex virus type 2 antiviral therapy on transmission and acquisition of HIV type 1 infection. *J Infect Dis* 2005 Feb 1;191 Suppl 1:S107-14. Review.
29. Zellan J, Augenbraun M. Syphilis in the HIV-infected Patient: An Update on Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Curr HIV/AIDS Rep* 2004;1(3):142-7.
30. McCune KK, Landers DV. Sexually transmitted pelvic infections and vaginitis. *Curr Opin Obstet Gynecol* 1989;1(2):205-11. Review.
31. H zur Hausen. *Human Pathogenic Papillomaviruses*. Springer-Verlag. Berlin: Heidelberg, 1994.
32. Stern PL, Stanley MA. *Human Papillomaviruses and Cervical Cancer. Biology and Immunology*. Ed. Oxford University Press. Oxford, New York, Tokyo. 1994.
33. Comino R. *Neoplasia Cervical Intraepitelial*. Madrid: ARKE, 1996.
34. Penn I. Cancers of the anogenital region in renal transplant patients. Analysis of 65 cases. *Cancer* 1986;58:611-6.

35. Sillman FM, Sedlis A. Anogenital papillomavirus infection and neoplasia in immunodeficient women. *Obstet Gynecol Clin North Am* 1987;14:537-58.
36. Adachi A, Fleming I, Burk RD, Ho GYF, Klein RS. Women with HIV infection and abnormal Papanicolaou smears: A prospective study of colposcopy and clinical outcome. *Obstet Gynecol* 1993;81:327-7.
37. Frisch M, Biggar RJ, Goedert JJ. Human papillomavirus-associated cancers in patients with human immunodeficiency virus infection and acquired immunodeficiency syndrome. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1500-10.
38. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obst Gynecol* 2000;96:403-9.
39. Schäfer A, Friedmann W, Mielke M, Schwartländer B, Koch MA. The increased frequency of CIN in women infected with the HIV is related to the degree of immunosuppression. *Am J Obstet Gynecol* 1991;164:593-9.
40. Massad LS, Ahdieh L, Benning L, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:432-42.
41. Ellerbrock TV, Chiasson MA, Bush TJ, et al. Incidence of cervical squamous intraepithelial lesions in HIV-infected women. *JAMA* 2000;283(8):1031-7.
42. Heard I, Tassie JM, Schmitz V, Mandelbrot L, Kazatchkine MD, Orth G. Increased risk of cervical disease among human immunodeficiency virus-infected women with severe immunosuppression and high human papillomavirus load. *Obst Gynecol* 2000;96:403-9.
43. Massad LS, Riestler KA, Anastos KM, Fruchter RG, Palefsky JM, Burk RD, et al. Prevalence and Predictors of Squamous Cell Abnormalities in Papanicolaou Smears From Women Infected With HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:432-42.
44. Six C, Heard I, Bergeron C, et al. Comparative prevalence, incidence and short-term prognosis of cervical squamous intraepithelial lesions amongst HIV-positive and HIV-negative women. *AIDS* 1998;12:1047-56.
45. Wright TC, Ellerbrock TV, Chiasson MA, et al. Cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus: Prevalence, risk factors, and validity of Papanicolaou smears. *Obstet Gynecol* 1994;84:591.
46. Massad LS, Ahdieh L, Benning L, et al. Evolution of cervical abnormalities among women with HIV-1: evidence from surveillance cytology in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:432-42.
47. Minkoff H, Ahdieh L, Massad LS, et al. The effect of highly active antiretroviral therapy on cervical cytologic changes associated with oncogenic HPV among HIV-infected women. *AIDS* 2001;15:2157-64.
48. Heard I, Tassie JM, Kazatchkine MD, Orth G. Highly active antiretroviral therapy enhances regression of cervical intraepithelial neoplasia in HIV-seropositive women. *AIDS* 2002;16:1799-802.
49. Robinson WR, Hamilton CA, Michaels SH, Kissinger P. Effect of excisional therapy and highly active antiretroviral therapy on cervical intraepithelial neoplasia in women infected with human immunodeficiency virus. *Am J Obstet Gynecol* 2001;184:538-43.
50. Schuman P, Ohmit SE, Klein RS, Duerr A, Cu-Uvin S, Jamieson DJ, et al. HIV Epidemiology Research Study (HERS) Group. Longitudinal study of cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus (HIV)-seropositive and at-risk HIV-seronegative women. *J Infect Dis* 2003;188(1):128-36. Epub 2003;17.
51. Ahdieh-Grant L, Li R, Levine AM, Massad LS, Strickler HD, Minkoff H, et al. Highly active antiretroviral therapy and cervical squamous intraepithelial lesions in human immunodeficiency virus-positive women. *J Natl Cancer Inst* 2004;21;96(14):1070-6.