

Resumen de las investigaciones en mujeres

Kristen Jill
Kresge

Las mujeres con el SIDA presentan menos riesgo de cáncer de mama y útero

Las mujeres con SIDA corren menos riesgo de sufrir cáncer de mama y útero, según un estudio presentado en la 96ª reunión anual de la Asociación Estadounidense para la Investigación del Cáncer, celebrada del 16 al 20 de abril en Ahaheim. James Goedert y colaboradores compararon datos de 77.369 mujeres con SIDA (desde cinco años antes de recibir el diagnóstico de SIDA hasta diez años después) frente a varios millones de registros de cáncer en la población general. Entre las mujeres con SIDA, 274 sufrieron cáncer de mama, 31 cáncer de ovario y 29 cáncer de útero. La incidencia (nuevos casos) de cáncer de mama entre mujeres premenopáusicas y posmenopáusicas con SIDA fue un 32% más baja que entre las mujeres sin SIDA (un 27% más baja tras ajustar diferencias por maternidad); la incidencia de cáncer uterino fue un 40% más baja, y la tasa de cáncer de ovario fue similar.

No están claras las razones de estas diferencias, pero los investigadores sugieren que podrían deberse a que las mujeres con SIDA tienen menos grasa corporal y una menor concentración de estrógenos y andrógenos (hormona femenina y masculina). Curiosamente, la diferencia en la tasa de cáncer de mama fue más pronunciada al principio de la epidemia del SIDA y se ha acortado significativamente desde la llegada de la TARGA, lo que sugiere que el tratamiento antirretroviral modifica los factores que han producido tasas de cáncer más bajas antes de la era de la TARGA.

Las mujeres que toman la TARGA siguen corriendo más riesgo de herpes zóster

Según un artículo de la edición del 15 de diciembre de 2004 de la revista *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes (JAIDS)*, las mujeres VIH positivas corren un mayor riesgo de sufrir herpes zóster (culebrilla) que las mujeres sin el VIH, incluso aunque reciban la TARGA. El herpes zóster, causado por el virus de la varicela, es una enfermedad oportunista (EO) común asociada a la inmunodeficiencia. Aunque los estudios previos han mostrado una incidencia más elevada de herpes zóster después de

iniciar la TARGA, existían pocos datos referentes a los efectos del tratamiento antirretroviral a largo plazo sobre su incidencia.

El artículo del *JAIDS* describe el análisis de 1.832 mujeres VIH positivas y 489 VIH negativas en el Estudio Interagencias sobre el VIH en Mujeres (WIHS, por sus siglas en inglés) procedentes de seis centros de investigación en Chicago, Nueva York, Washington DC y California. Todas las mujeres se hicieron análisis cada seis meses, completando un plazo de seguimiento de 7,5 años. El estudio se basó en diagnósticos de herpes zóster indicados por las propias mujeres; no se utilizaron expedientes médicos para confirmar los casos. La mayoría de las mujeres (el 68%) con el VIH comenzaron a tomar la TARGA durante el período de seguimiento.

El Dr. Marshall Glesby y colaboradores hallaron que en el grupo VIH positivo, 337 mujeres (el 18%) declararon al menos un caso de herpes zóster, en contraste con sólo 7 mujeres (el 1%) del grupo VIH negativo. Las mujeres VIH positivas fueron más propensas a contraer el herpes zóster, independientemente de la concentración de linfocitos CD4. Quienes tenían menos de 200 linfocitos/mm³ sufrieron culebrilla en una proporción 25 veces más alta que las mujeres VIH negativas. Las mujeres VIH positivas con los CD4 elevados (más de 750 linfocitos/mm³) mostraron un riesgo casi nueve veces más alto. Entre los hombres, los resultados han sido parecidos. Basándose en los resultados del WIHS, los autores concluyeron que el herpes zóster— a diferencia de muchas otras EO—probablemente seguirá siendo un problema para las mujeres VIH positivas que toman la TARGA.

Las citologías cervicales y anales, importantes herramientas diagnósticas

La infección por papilomavirus humano (PVH) afecta en gran proporción a las mujeres VIH positivas. El PVH causa verrugas genitales y algunas cepas provocan incluso displasia cervical y anal (cambios anómalos en los tejidos), precursoras del cáncer cervical (del cuello del útero) y anal. Las citologías cervicales de rutina son parte estándar de la atención ginecológica, pero no se ha definido el uso óptimo de las citologías anales en mujeres VIH positivas.

En una presentación realizada en la 12ª Conferencia sobre Retrovirus e Infecciones Oportunistas el pasado febrero en Boston, Thomas Young (Máster en Ciencias, Enfermero Practicante) y colaboradores de la University of California at San Francisco (UCSF), señalaron que tanto la citología cervical como la anal son importantes en el cuidado de las mujeres con el VIH. Su estudio retrospectivo (resumen 900) analizó los resultados de 217 citologías cervicales y 268 citologías anales procedentes de 161 mujeres evaluadas entre enero de 2000 y julio de 2004 en el San Francisco General Hospital. De estas mujeres, el 41% seguían una terapia antirretroviral continuada. La mitad de las mujeres eran “blancas”, el 29% afroamericanas, el 15% latinoamericanas y el 4% de origen asiático. Los resultados de las pruebas cervicales y anales se consideraron “emparejados” en las mujeres que se hicieron ambas citologías en un intervalo de seis meses. De estas pruebas emparejadas, cerca de la mitad (el 48%) mostraron resultados discordantes (uno normal y otro anómalo), lo que indica que la enfermedad cervical no es pronóstico de la enfermedad anal o viceversa. Las mujeres con citologías cervicales normales mostraron anomalías en la citología anal en el 36% de los casos. Una comparación entre los resultados de la citología anal y de la biopsia halló que la citología anal tenía una sensibilidad del 94,7%, lo que justifica que se realicen más investigaciones para emplear esta prueba de detección tan importante para las mujeres.

Los autores del estudio sugirieron que el alto grado de discordancia en este pequeño grupo ilustra que la citología anal y la cervical proporcionan información independiente, y que debe estudiarse más a fondo la conveniencia de realizar ambas evaluaciones de forma rutinaria a las mujeres VIH positivas.

La carga viral del PVH, correlacionada con la enfermedad cervical

A medida que aumenta la esperanza de vida de las mujeres VIH positivas que toman la TARGA, se va haciendo más importante encontrar marcadores que identifiquen y prevengan los trastornos cervicales, un complemento indispensable para mejorar las herramientas de detección (véase el artículo anterior). Los estudios realizados hasta la fecha no han llegado a un acuerdo sobre la utilidad de la carga viral del PVH como marcador de los problemas cervicales.

Un estudio italiano publicado en la edición del 1 de febrero de 2005 de la revista *Clinical Infectious Diseases* señaló que las mujeres VIH positivas con lesiones cervicales de alto grado muestran concentraciones significativamente más elevadas de PVH en el cuello del útero que las mujeres con alto riesgo de PVH pero sin signos de enfermedad cervical.

La Dra. Flavia Lillo y colaboradores analizaron 64 muestras de 16 mujeres VIH positivas que se habían sometido a una intervención para extirpar lesiones intraepiteliales escamosas (LIE, proliferación celular anómala) en el cuello del útero. Estas muestras se compararon con 44 muestras de control de 22 mujeres VIH positivas que corrían riesgo de infectarse con el PVH pero que no mostraban signos de enfermedad cervical. Los autores observaron que todas las mujeres con LIE tenían una carga viral de PVH más alta que las del grupo de control. Además, la carga viral de PVH en las mujeres con enfermedad cervical se redujo considerablemente tras extirpar el tejido dañado. Este estudio sugiere que la carga viral del PVH en el cuello del útero podría ser un biomarcador clínico que identifique a las mujeres en peligro de sufrir cáncer cervical.

Los investigadores no encontraron diferencias entre los dos grupos en cuanto al número o subtipos de cepas de PVH detectados en el cuello del útero. Esto les permitió concluir que la determinación de la carga viral del PVH de una sola cepa, que resulta complicada en la práctica clínica por su elevado costo, puede ser innecesaria para pronosticar el riesgo de enfermedad cervical.

En la misma línea, otros investigadores publicaron en la edición del 20 de abril de 2005 de la revista *Journal of the National Cancer Institute* que el PVH se reactiva más fácilmente en mujeres VIH positivas con inmunodepresión avanzada. El Dr. Howard Strickler, del Albert Einstein College of Medicine y colaboradores evaluaron a 1.848 mujeres VIH positivas y a 514 VIH negativas que formaban parte de un grupo del estudio WIHS. Se obtuvieron citologías cervicales y determinaciones de la carga viral del PVH de estas mujeres cada seis meses durante un promedio de siete años de seguimiento (un total de 5.661 personas-años).

Los investigadores hallaron que la concentración de linfocitos CD4 y la carga viral del VIH se correlacionaban claramente con la presencia de PVH detectable. La mayor parte de las mujeres tuvieron una carga viral detectable de PVH en algún punto del período de estudio. Sin embargo, las mujeres con la enfermedad del VIH más avanzada (CD4 por debajo de 200 linfocitos/mm³ o carga viral del VIH por encima de 100.000 copias/ml) fueron más propensas que las mujeres con un grado mínimo de inmunodepresión a experimentar rebrotes posteriores de PVH tras un período en que el virus había sido indetectable. Además, las mujeres con inmunosupresión más avanzada eran más propensas a sufrir LIE.

En la totalidad del grupo, la incidencia de infección por PVH se correlacionó claramente con la cantidad de parejas sexuales recientes; sin embargo, en el 22% de las mujeres con el VIH sexualmente inactivas también se

detectó PVH que previamente había sido indetectable, lo que sugiere que el PVH se había reactivado en lugar de producirse una reinfección. Los investigadores concluyeron que esta reactivación más frecuente del PVH podría explicar la tasa tan elevada de infección por PVH que se observa en las mujeres VIH positivas.

Muchas mujeres dejan la TARGA durante los primeros cinco años

En los EE.UU., una proporción considerable de mujeres con el VIH deja el tratamiento antirretroviral antes de cinco años de haberlo iniciado, según un artículo publicado en la edición del 1 de abril de 2005 de la revista *JAIDS*. Linda Ahdieh-Grant (Doctorada en Medicina), de la Johns Hopkins University y colaboradores analizaron los factores asociados a la suspensión de la TARGA entre 936 mujeres VIH positivas del grupo del estudio WIHS que comenzaron el tratamiento entre 1995 y 2000. Se dividió a las mujeres en tres grupos según la fecha de inicio de la TARGA: desde octubre de 1995 a marzo de 1998, desde abril de 1998 a junio de 1999, y de julio de 1999 a septiembre de 2000. Todas las participantes recibieron la TARGA durante seis meses como mínimo.

Los investigadores hallaron que casi una cuarta parte de las mujeres (el 24%) abandonaron el tratamiento cinco años o menos después de haberlo iniciado. Las mujeres con más carga viral del VIH y con menos aumento de los linfocitos CD4 (que son indicadores potenciales del fracaso terapéutico) dejaron el tratamiento en mayor proporción que las que lograron una carga viral indetectable y un mayor aumento de los linfocitos CD4. La depresión también se vinculó al abandono de la TARGA. Las mujeres afroamericanas y latinoamericanas interrumpieron el tratamiento en mayor medida que las “blancas” durante las primeras etapas del estudio, pero no en la tercera etapa.

La tasa de abandono de la terapia fue más elevada entre las mujeres que comenzaron en el período que va de julio de 1999 a septiembre de 2000, lo que refleja “cambios de rumbo continuados y dinámicos en la actitud ante la TARGA”, entre los que se incluye un mayor reconocimiento de los efectos secundarios que causan los antirretrovirales a largo plazo (las investigaciones previas han mostrado que las mujeres son más proclives que los hombres a dejar el tratamiento antirretroviral a consecuencia de los efectos secundarios). Los autores sugirieron que sus descubrimientos “resaltan que el acceso a un tratamiento antidepresivo puede tener implicaciones fundamentales para garantizar el tratamiento de los individuos infectados con el VIH que siguen una terapia antirretroviral”.

Se eleva la categoría de riesgo durante el embarazo para efavirenz

El pasado mes de marzo, Bristol-Myers Squibb anunció que la categoría de riesgo de efavirenz (Sustiva, Stocrin) había pasado de C a D. La categoría C indica que no puede descartarse el riesgo de daños al feto basándose en los datos disponibles, mientras que la categoría D denota que existen datos reales de riesgo fetal. El cambio es resultado de cuatro casos de defectos del tubo neural (mielomeningocele y síndrome de Dandy-Walker) en hijos de dos mujeres que tomaron efavirenz durante el primer trimestre del embarazo. También se han constatado malformaciones cerebrales y oculares en estudios de este fármaco con monos. Las pautas federales más recientes para el tratamiento del VIH en los EE.UU. desaconsejan el uso de efavirenz durante el primer trimestre; se puede considerar su uso cuando el embarazo esté más adelantado siempre que no haya otro tratamiento alternativo y siempre que los beneficios superen a los riesgos. Las mujeres en edad fértil deben hacerse una prueba de embarazo antes de tomar efavirenz y deben seguir un método anticonceptivo eficaz mientras toman la medicación. La información completa del prospecto de efavirenz puede consultarse en www.sustiva.com.

La nevirapina sigue en medio de la controversia sobre la TMH

A fines del año pasado, volvió a ser tema de noticia el empleo de una dosis única de nevirapina (Viramune) para prevenir la transmisión de madre a hijo (TMH) del VIH, cuando una denuncia proveniente de los Institutos Nacionales de la Salud (en inglés, National Institutes of Health, o NIH por sus siglas) cuestionó el modo en que se estaba llevando a cabo el ensayo clínico HIVNET012. Este ensayo, que comenzó en Uganda en el año 1997, fue el primero en mostrar la eficacia de la nevirapina en una sola dosis administrada a la madre durante el parto o al bebé en los tres primeros días para reducir la probabilidad de transmisión del VIH. La tasa de TMH a los 12 meses del parto en madres lactantes fue del 16% para las mujeres que habían tomado la monodosis de nevirapina, en contraste con tasas de más del 25% entre los bebés de mujeres que no recibieron profilaxis.

Este descubrimiento constituyó un importante avance, ya que una dosis de nevirapina es relativamente barata y fácil de administrar en los países en vías de desarrollo, donde no puede disponerse ampliamente del régimen más intensivo a base de AZT para prevenir la TMH. Así las cosas, se han sucedido las noticias de prensa sobre la

denuncia de que los investigadores del HIVNET012 no han presentado informes de seguridad en muchos países donde la monodosis de nevirapina es la base de los programas de prevención de la TMH.

Los NIH mantuvieron que “los informes de nuevos controles del HIVNET012 no han hallado reacciones adversas adicionales de gravedad para la nevirapina”, aunque las revisiones del estudio sí revelaron problemas en el registro de datos que según la agencia “no influyen en la seguridad o eficacia de la nevirapina”. Un informe del National Academy of Sciences Institute of Medicine (IOM) divulgado el 7 de abril afirma que uno de sus comités de revisión independientes no encontró defectos importantes de forma en el estudio que puedan arrojar dudas sobre la conclusión de que la monodosis de nevirapina es segura y eficaz en la prevención de la TMH del VIH. A pesar de ciertas irregularidades en el procedimiento, para el presidente del comité del IOM, James Ware, de la Harvard School of Public Health, los hallazgos del HIVNET012 siguen siendo “sólidos y fiables”. No obstante, el dilema ético de emplear nevirapina en los países en vías de desarrollo—donde las mujeres con el VIH pueden tener seriamente limitado el acceso a los medicamentos y a la atención médica especializada—sigue levantando controversia.

Más resistencia en las madres que toman la monodosis de nevirapina

En la Conferencia sobre Retrovirus de 2005, el Dr. James McIntyre, veterano investigador especializado en la TMH, de la University of Witwatersrand en Johannesburgo, presentó un resumen sobre el papel de la nevirapina a la hora de prevenir la TMH. McIntyre desestimó las dudas que cuestionan la inocuidad de la nevirapina basándose en los datos de miles de mujeres y lactantes que se han evaluado en los ensayos clínicos realizados hasta la fecha. No obstante, también resaltó que los investigadores han ampliado sus conocimientos sobre otros métodos mejores para prevenir la TMH del VIH sin poner el peligro futuras opciones terapéuticas para las mujeres. Varias presentaciones orales y afiches en la citada conferencia hicieron hincapié en la posibilidad de que las mujeres desarrollen resistencia a todos los fármacos de la clase de inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTI) tras recibir una sola dosis de nevirapina durante el parto.

La monodosis de nevirapina como prevención de la TMH ya se había relacionado anteriormente con la aparición de resistencia a los INNTI en el 30 al 50% de las madres. Ahora, los investigadores están comprobando que la resistencia es aún más común. En una presentación oral de la misma conferencia (resumen 100), Jeffrey Johnson,

de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (en inglés, Centers for Disease Control and Prevention, o CDC, por sus siglas) afirmó que la mayoría de las mujeres que reciben una sola dosis de nevirapina muestran resistencia ante el fármaco.

En este estudio, los investigadores realizaron pruebas de resistencia genotípica sobre muestras de plasma—obtenidas antes y después de recibir la nevirapina—procedentes de 50 mujeres que participaban en un estudio sudafricano centrado en la TMH. Los análisis se realizaron mediante un ensayo de alta sensibilidad que puede detectar resistencia hasta del 0,2% en la variante marcada por la mutación resistente a la nevirapina K103N. Los ensayos tradicionales requieren que la variante resistente constituya al menos el 20% de la población total de virus. Con este método más sensible, se detectó la mutación K103N en otras 16 mujeres que no habían mostrado resistencia con las pruebas anteriores. Este hallazgo sugiere que las pruebas de resistencia convencionales identifican sólo a una parte de las mujeres que presentan resistencia tras una sola dosis de nevirapina.

En otra presentación oral de la Conferencia sobre Retrovirus (resumen 101), Sarah Palmer (Doctorada en Medicina) del National Cancer Institute abordó la persistencia de las mutaciones resistentes tras una monodosis de nevirapina en mujeres sudafricanas. El primer grupo de participantes en el estudio, formado por ocho mujeres, mostraron resistencia a los INNTI al cabo de seis semanas y a los seis meses, pero no al año, cuando se determinó la resistencia con la prueba genotípica tradicional. Sin embargo, con la prueba de resistencia más sensible, los investigadores observaron que siete de ellas (el 88%) seguían teniendo mutaciones resistentes un año después de tomar la monodosis de nevirapina. En el otro grupo, constituido por nueve mujeres, la prueba más sensible detectó mutaciones en siete mujeres (78%) que no habían mostrado resistencia a los seis meses según la prueba estándar.

Palmer y colaboradores concluyeron que la cantidad de variantes de VIH farmacorresistente tras la administración de una sola dosis de nevirapina puede disminuir con el tiempo, pero puede persistir hasta un año después de haber recibido el medicamento. Estos resultados sugieren que, siempre que sea posible, es preferible que las mujeres embarazadas reciban la politerapia antirretroviral en lugar de la monoterapia con nevirapina.

La monodosis de nevirapina previene la TMH en el segundo embarazo

En la Conferencia sobre Retrovirus del pasado febrero también se presentó el primer estudio que analiza la eficacia

de la dosis única de nevirapina como prevención de la TMH durante el segundo embarazo. Neil Martinson, (Licenciado en Medicina y Cirugía, y Máster en Salud Pública) de la Johns Hopkins University (resumen 103) expuso los resultados del estudio, en el que se inscribió a participantes de 13 consultorios prenatales de Soweto. Se obtuvieron datos de 77 madres que habían recibido una sola dosis de nevirapina y de 140 madres sin exposición al fármaco que se asignaron al grupo de control; los resultados de otras participantes no estaban todavía disponibles en el momento de la presentación, pero se espera contar con ellos en el futuro.

Un análisis preliminar halló que ocho de 77 mujeres que habían probado la nevirapina (10,4%) y volvieron a tomarla para el segundo embarazo transmitieron el VIH a sus bebés, frente a cinco de 140 mujeres (3,6%) que recibieron nevirapina por primera vez. Aunque la diferencia entre ambos grupos puede parecer grande, en realidad no es estadísticamente significativa, ya que el estudio no contó con suficientes participantes (es decir, no tiene suficiente peso) para descartar la posibilidad de que esta diferencia fuera producto de la casualidad. El equipo de estudio señaló que la tasa de transmisión del 10,4% en el grupo que recibió otra monodosis de nevirapina era comparable a la que se ha observado en estudios previos con mujeres que tomaron el fármaco en el primer embarazo.

Los investigadores ya sospechaban que las mutaciones resistentes pueden limitar la eficacia de la nevirapina para prevenir la transmisión del VIH en los embarazos siguientes. Aunque los resultados no son concluyentes, este estudio respalda el uso de la monodosis de nevirapina durante cada embarazo, ya que las tasas de transmisión fueron más bajas que las que presentan las mujeres que no toman profilaxis alguna.

Kristen Jill Kresge es escritora y redactora independiente y reside en la ciudad de Nueva York.

Liz Highleyman colaboró en este artículo.

Hábitos que contribuyen a una

BUENA SALUD

- Ingerir una dieta baja en grasas y basada en frutas, verduras y granos
- Ejercitar diario por lo menos 30 minutos
- Dormir al menos 8 horas cada noche
- Evitar fumar y mantenerse alejado de fumadores en activo
- Reducir el consumo de alcohol

¡Recicle sus medicamentos!

Las siguientes organizaciones en los EE.UU. recopilan medicamentos anti-VIH para donar al extranjero. Cada organización tiene sus propias reglas; la mayoría pide que se entreguen medicamentos con sus botellas originales de receta (ellos removerán el nombre del paciente y del médico de la etiqueta). Llame a los números de teléfono correspondientes o comuníquese por correo electrónico para mayor información.

African AIDS Network – San Francisco, CA
415-440-3722
lwildes@aidseti.org

AID for AIDS – Nueva York, NY
212-337-8043
usa@aidforaids.org

AIDS Empowerment Treatment International (AIDSETI)
202-518-0402
www.aidseti.org

AIDS Medical Relief for Cuba – Nueva York, NY
212-594-7741
babaluaye@aol.com

Asociación de Derechos Humanos de Agua Buena – Centro América
attn: Gloria Guevara (Albany, CA)
510-841-1644
reynolds@rorl.ucsf.edu

Being ALIVE – West Hollywood, CA
310-289-2551
progvoldir@aol.com

International AIDS Empowerment – El Paso, TX
888-767-8474
www.internationalaids.org

Whitman Walker Clinic – Washington, DC
202-797-3500
wwcinfo@wwc.org