

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Documento de consenso

Documento de consenso sobre la asistencia en el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Panel de Expertos del Plan Nacional sobre el Sida (PNS) y del Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA)[◇]

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 27 de abril de 2012

Aceptado el 12 de abril de 2013

On-line el 4 de junio de 2013

Palabras clave:

Virus de la inmunodeficiencia humana

Género

Mujer

Sexualidad

Tratamiento antirretroviral

R E S U M E N

Objetivo: Elaborar un documento de consenso sobre recomendaciones clínicas para la asistencia en el ámbito sanitario de las mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Métodos: Se reunió a un panel de expertos designados por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y GeSIDA que incluyó médicos especialistas en medicina interna con experiencia en el ámbito del VIH, ginecólogos/as, pediatras y psicólogas, actuando 2 miembros del panel como coordinadoras. Se revisó información científica hasta octubre de 2012 a partir de publicaciones y comunicaciones a congresos. Como apoyo a las recomendaciones se utilizaron 2 niveles de evidencia: la fuerza de la recomendación según opinión del experto (A, B, C) y el nivel de evidencia empírica (I, II, III), ambos niveles basados en los criterios de la *Infectious Disease Society of America*, ya utilizada en documentos previos de la SPNS/GeSIDA.

Resultados: Se proporcionan múltiples recomendaciones para el manejo clínico de las mujeres con infección por el VIH, considerando tanto el proceso diagnóstico como posibles estrategias terapéuticas. Se recomienda incorporar la perspectiva de género en la atención sanitaria y promover la formación dirigida a profesionales del ámbito asistencial con el objetivo de evitar los sesgos de género. Con los datos actuales disponibles parece que la eficacia del tratamiento es la misma en hombres y mujeres, sin que exista ninguna limitación en cuanto al uso de ningún antirretroviral por este motivo. Las mujeres suspenden más los tratamientos por causas distintas del fallo virológico, por lo que se necesita un mejor seguimiento de ellas.

Conclusiones: En este documento se presentan las recomendaciones para el abordaje de las mujeres con infección por VIH. Debe ser multidisciplinar, teniendo en cuenta las diferencias que se puedan encontrar en el diagnóstico, en el desarrollo de la enfermedad y en el tratamiento en los hombres y las mujeres.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Consensus statement on assistance to women with human immunodeficiency virus infection in the health care sector

A B S T R A C T

Objective: To develop a consensus document on clinical recommendations for the health care of women with human immunodeficiency virus (HIV) infection.

Methods: We assembled a panel of experts appointed by the Secretariat of the National AIDS Plan and GeSIDA that included internal medicine physicians with expertise in the field of HIV infection, gynecologists, pediatricians and psychologists, and two panel members acting as coordinators. Scientific information was reviewed in publications and conference reports up to October 2012. In keeping with the criteria of the Infectious Disease Society of America, two levels of evidence were applied to support the proposed recommendations: the strength of the recommendation according to expert opinion (A, B, C), and the level of empirical evidence (I, II, III), already used in previous documents from SPNS/GeSIDA.

Results: We provide multiple recommendations for the clinical management of women with HIV infection, considering both the diagnostic and possible therapeutic strategies. The consensus recommends gender mainstreaming in health care, and promoting training for healthcare professionals in order to

Key words:

Human immunodeficiency virus

Gender

Women

Sexuality

Antiretroviral treatment

Correo electrónico: rpolor@mssi.es

[◇] Los integrantes del panel de expertos se detallan en el anexo 1.

avoid gender bias. With currently available data it seems that the effectiveness of the treatment is the same in both men and women, there being no limitation as to the use of any antiretroviral for this reason. Women have more treatments suspended for reasons other than virological failure, thus they require better monitoring.

Conclusions: This document presents recommendations for addressing women with HIV infection. This must be multidisciplinary, taking into account the differences that can be found in the diagnosis, disease development, and treatment between men and women.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los datos del informe de ONUSIDA de 2012 reflejan que el 49% de las personas que viven en el mundo con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) son mujeres¹. En España, desde el inicio de la epidemia se han notificado un total de 82.009 casos de sida. En el informe epidemiológico presentado en junio de 2012, durante el año 2011 se notificaron 1.038 casos de sida, de los que el 21% eran mujeres². Esta proporción se ha mantenido estable en los últimos años. La principal práctica de riesgo para la adquisición de la infección en las mujeres son las relaciones heterosexuales (80%). En el año 2011 se notificaron 2.763 nuevos diagnósticos de VIH, de los que el 17% fueron mujeres, siendo la heterosexual la principal categoría de transmisión³. Al igual que en Europa, en los últimos años en España ha aumentado el porcentaje de personas extranjeras con infección por el VIH, representando el 38,4% de los nuevos diagnósticos de VIH, y el porcentaje de mujeres en este grupo es del 45,9%. Según el área de procedencia, las más significativas son de África subsahariana (21,7%) y Sudamérica (22,6%).

A pesar de estas cifras, su representación en los ensayos clínicos solo constituye entre el 12 y el 23% de la población estudiada⁴.

Una de las características diferenciales de la infección en mujeres con respecto a los hombres es la mayor vulnerabilidad que estas presentan, ya que están sometidas a situaciones de discriminación, violaciones, violencia de género y falta de reconocimiento de derechos fundamentales. Todo esto implica una mayor necesidad de programas de prevención, atención y apoyo que tengan en cuenta estas situaciones^{5,6}.

En este documento se presentan las recomendaciones para el abordaje diferenciado de las mujeres con infección por el VIH, realizando una revisión de la evidencia científica disponible de cada uno de los aspectos que se incluyen.

Metodología

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos designados por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) y la Junta Directiva de GeSIDA. Este grupo está compuesto por especialistas de medicina interna con experiencia en el ámbito del VIH, ginecólogos/as, pediatras y psicólogas, actuando 2 miembros del panel como coordinadoras.

Con esta revisión, cada redactor/a escribe su capítulo y posteriormente el documento se discute y se consensúa por todo el panel. Se expone durante un periodo de tiempo en la web de las entidades promotoras para que los y las profesionales a los que va dirigido y cualquier persona interesada puedan sugerir matices o cambios que el Panel valorará para su inclusión.

La clasificación de la fuerza y de la calidad de las recomendaciones se realiza aplicando el sistema utilizado por la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos (tabla 1).

Para la realización de los capítulos se ha efectuado una búsqueda bibliográfica en las siguientes bases de datos: Pubmed, UpToDate,

EMBASE, Tripdatabase, Cochrane Plus, DARE, Excelencia clínica, Scielo, Doyma, Redalyc, Imbiomed, BVS biblioteca virtual en salud, Cuidatge, Google scholar, Scirus, Sciencedirect, Ingentaconnect, SAGE, PsycInfo e Informaworld.

Los descriptores que se han utilizado para las búsquedas relacionadas con los diferentes capítulos son: «VIH», «mujer», «mujer joven», «adolescente», «mujer mayor», «mujer menopáusicas», «salud sexual», «sexualidad», «conducta sexual», «infección por el VIH», «sida», «personas VIH positivas», «PVVIH», «psicosexual», «servicios de salud» y «ámbito hospitalario», «tumores no definitivos de sida» (TNDS), «acquired immunodeficiency syndrome», «women», «female», «gender differences», «pharmacokinetics», «pharmacodynamics», «antiretrovirals», «gender bias», «clinical practices», «sex differences», «health care», «attitude to health», «HIV», «social inequalities», «gender perspective», «pregnancy» y «contraception», «violence women», asociándose posteriormente términos como «HIV infected» y «sexual violence». Las revistas consultadas han sido todas las relacionadas con la infección por el VIH, mujeres, salud sexual y reproductiva, oncología, ginecología, pediatría y salud mental recogidas en la bibliografía referenciada. Para la elaboración del capítulo sobre epidemiología se han consultado los informes de organismos internacionales y nacionales sobre la epidemia de sida a través de las páginas institucionales oficiales en la web. Los idiomas en los que se seleccionaron los artículos fueron el inglés y el español, y las referencias utilizadas para la elaboración de estas recomendaciones incluyen revisiones sistemáticas, guías clínicas, ensayos clínicos, guías de práctica clínica, estudios de investigación cuantitativa y cualitativa, así como libros escritos por personas expertas en aquellos capítulos que precisaron una revisión conceptual, como es el caso de la perspectiva de género o de la salud.

Tabla 1

Clasificación de la fuerza y la calidad de las recomendaciones de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA) y el Servicio de Salud Pública de Estados Unidos

<i>Fuerza de la recomendación</i>	
Nivel A	Buen nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso
Nivel B	Moderado nivel de evidencia para apoyar la recomendación de uso
Nivel C	Escasa evidencia para apoyar la recomendación
<i>Calidad de la recomendación</i>	
I	Evidencia procedente de al menos un ensayo clínico aleatorizado
II	Evidencia procedente de al menos un ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de un centro), o de series temporales, o de resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados
III	Evidencia de opiniones de expertos, basada en la experiencia clínica o en estudios descriptivos

La práctica clínica desde la perspectiva de género

La incorporación de la perspectiva de género en la atención sanitaria implica atender las diferentes necesidades de mujeres y hombres y evitar los sesgos de género. Desde el enfoque de género en la salud se propone el modelo biopsicosocial, ya que toma en cuenta cualidades biológicas, psíquicas y sociales y estimula el conocimiento más integral del/de la paciente⁷.

En relación con el profesional sanitario, se han descrito varios factores que influyen en la incorporación de la perspectiva de género en la atención clínica, como son:

- La formación de profesionales sanitarios incluyendo específicamente la perspectiva de género para lograr un cambio real⁸.
- La relación entre profesionales y pacientes, en la que se considera que el sexo y la orientación sexual de los profesionales influye en el estilo de comunicación de los y las profesionales y, por ello, en la relación con los y las pacientes⁹.
- La incorporación de la perspectiva de género en las guías de práctica clínica identificando los posibles sesgos en los distintos apartados durante su elaboración. Para ello es necesario que las personas que participan en el grupo de trabajo asuman la importancia de incorporar la perspectiva de género y mejoren su formación en relación con este tema¹⁰.

En relación con las barreras que se pueden encontrar a la hora de incorporar la perspectiva de género en la atención clínica, se han identificado como las más significativas la débil sensibilidad y conocimiento sobre la diversidad por parte de los/las profesionales, los problemas de comunicación entre pacientes y profesionales y las dificultades relacionadas con la organización, como la falta de tiempo o la no opción de los/las pacientes de elegir el sexo del profesional que los atiende.

Recomendaciones

1. Es necesario promover la formación dirigida a profesionales del ámbito asistencial desde el sistema de salud con el objetivo de evitar los sesgos de género. (A-III)
2. Se deben identificar las necesidades que tienen hombres y mujeres incorporando la morbilidad diferencial, es decir, teniendo en cuenta las diferencias que se puedan encontrar en el diagnóstico, en el desarrollo de la enfermedad así como en el tratamiento en los hombres y en las mujeres. (A-II)
3. Es preciso desarrollar y/o potenciar habilidades de comunicación de los y las profesionales con el fin de facilitar la identificación de necesidades psicosociales, vulnerabilidad y determinantes sociales y mejorar la comunicación entre profesionales y pacientes. (B-III)
4. Se debería aumentar la inclusión de las mujeres en los ensayos/estudios clínicos para poder sacar conclusiones y poder realizar un análisis de las diferentes posiciones y funciones sociales que tienen hombres y mujeres con el fin de lograr disponer de mayor producción científica de este tipo de análisis. (B-III)
5. Se recomienda tener en cuenta los sesgos de género que se pueden dar en la información, investigación y atención en la elaboración de guías de práctica clínica y recomendaciones para este ámbito. (B-III)

El ciclo vital de las mujeres y el virus de la inmunodeficiencia humana

Adolescencia

Entre las adolescentes con infección por el VIH se diferencian 2 poblaciones: las que han adquirido la enfermedad por

transmisión perinatal y las que lo han hecho por prácticas de riesgo, teniendo este último grupo unas características muy similares a las mujeres adultas en cuanto a inicio de tratamiento y a aspectos psicosociales.

Uno de los aspectos más importantes en esta etapa es la revelación de la enfermedad. La adolescente con infección por el VIH puede tener diferentes reacciones ante la revelación, ya que en el momento de enfrentarse a su enfermedad puede desarrollar trastornos de identidad para las relaciones sociales con el consecuente aislamiento y ansiedad secundaria a la incertidumbre sobre el futuro. Por ello es fundamental que la revelación sobre la enfermedad se realice de forma individualizada, adaptándose siempre a las características psicológicas, madurativas y sociales de cada adolescente y contando con apoyo psicológico siempre que sea posible¹¹.

Existen una serie de herramientas que pueden servir para facilitar esta revelación:

- *Periodo de ocultación.* Se debe aprovechar para hablar sobre el curso de la enfermedad, la necesidad de tratamiento crónico y la importancia de la adherencia, favoreciendo siempre las preguntas por parte de la niña.
- *Revelación.* La revelación de la enfermedad va a llevar asociada otras revelaciones familiares, y por ello es fundamental la participación de un equipo multidisciplinar, o en su defecto apoyo psicológico, para que la adolescente llegue a la aceptación con las menores secuelas psicológicas posibles. Se ha comprobado una asociación significativa entre la revelación de la enfermedad y la disminución de la adherencia al tratamiento debido al impacto emocional.
- *Fase post-revelación.* Es fundamental el seguimiento psicológico posterior de la adolescente y su familia para evitar conflictos emocionales. Los trastornos que con más frecuencia se producen son: ansiedad, depresión, miedo y trastornos de conducta.

En relación con el inicio del tratamiento antirretroviral (TAR), las adolescentes infectadas en esta época deben iniciarlo según los criterios establecidos para la población adulta. Sin embargo, en las infectadas perinatalmente la adolescencia es el momento de realizar simplificaciones de tratamiento favoreciendo el uso de pautas de una única dosis diaria (QD) o coformulaciones de fármacos antirretrovirales (FAR). Las dosis de persona adulta se utilizarán a partir de estadio de maduración sexual Tanner V¹².

No se debe olvidar el riesgo de embarazo de la mujer en esta edad y, por tanto, la posibilidad de teratogenia con efavirenz (EFV) o la interacción entre antirretrovirales (ARV) y determinados anticonceptivos. Se deberá explicar a la adolescente la importancia de la adherencia así como enseñarle a resolver situaciones que pongan en riesgo dicho cumplimiento, ya que entre el 25 y el 30% se declaran no adherentes habituales al TAR según diferentes estudios, y no existen diferencias entre hombres y mujeres.

La mejor pauta terapéutica será aquella que se tome adecuadamente. Por ello, debemos facilitar el uso de formulaciones que permitan una única dosis diaria (QD) o que contengan varios ARV (combos), para favorecer el cumplimiento e interferir lo menos posible en la calidad de vida de la paciente.

La toxicidad metabólica es frecuente, especialmente las alteraciones del metabolismo lipídico. Se observan en las adolescentes de mayor edad que han recibido inhibidores de la proteasa (IP) (sobre todo entre 10-15 años) o que se encuentren en estadio clínico B o C, y su importancia radica en las posibles consecuencias en la edad adulta, ya que se ha demostrado que niveles elevados de colesterol LDL medidos entre los 12-18 años se corresponden con un incremento en el grosor de la capa íntima de la arteria carótida en la edad adulta¹³. Las intervenciones para el control de

las alteraciones lipídicas incluyen medidas higiénico-dietéticas, modificación de FAR y utilización puntual de hipolipemiantes.

En relación con las alteraciones de la distribución de la grasa corporal, su importancia radica en las consecuencias negativas a nivel tanto psicológico como de estigmatización social y en la adherencia terapéutica. En estudios que valoran la acumulación de grasa abdominal medida por DEXA o RM se encuentra una incidencia casi del doble en adolescentes mujeres que en varones. Además de las recomendaciones mencionadas en el apartado anterior, se puede valorar la cirugía reparadora en adolescentes con pubertad completa, y siempre que los cambios en la distribución de la grasa interfieran de forma negativa tanto en el cumplimiento terapéutico como en la calidad de vida.

En lo que se refiere a las alteraciones del metabolismo óseo, un estudio recientemente publicado muestra que las niñas infectadas presentan una densidad mineral ósea total y lumbar más baja que las no infectadas, siendo la diferencia más pronunciada en la pubertad avanzada (Tanner V), aunque sin diferencias estadísticamente significativas¹⁴.

La intervención sobre el estado nutricional de las jóvenes es la que supone un mayor impacto en la adquisición del pico de masa ósea¹⁵.

En cuanto a la frecuencia de las alteraciones neurocognitivas, no solo va a depender de la evolución de la propia enfermedad o del tratamiento recibido, sino también de factores ambientales y socioeconómicos que rodean a las familias de los y las adolescentes. No debemos olvidar que hasta el 50% de estos/as adolescentes son huérfanos/as de padre o madre y el 20% viven con familia extensa o adoptiva. Por todos estos condicionantes, el/la adolescente debe ser tratado/a globalmente en la esfera biopsicosocial.

Sexualidad/embarazo

Es fundamental establecer una información adecuada y precoz, haciendo partícipes a los cuidadores. Además, es necesaria una evaluación ginecológica periódica de la adolescente infectada sexualmente activa, incluyendo cribado del virus del papiloma humano (VPH) y examen citológico¹⁶.

- **Anticoncepción.** Las adolescentes activas sexualmente pueden utilizar, junto con el método de barrera, anticonceptivos orales para evitar embarazos no deseados. En algunos casos es necesario el uso de la píldora anticonceptiva de emergencia.
- **Vacuna VPH.** Es recomendable la administración de la vacuna frente a VPH en adolescentes con infección VIH.
- **Embarazo.** Es necesaria una buena planificación orientada por especialistas en planificación familiar y retrasar el embarazo hasta edades más tardías.

Recomendaciones

1. Se recomienda informar individualmente a las adolescentes sobre el diagnóstico de la infección por el VIH con la participación de un equipo multidisciplinar, adaptándose a sus características madurativas y sociales. (C-III)
2. Se recomiendan el uso de pautas terapéuticas sencillas, eficaces y poco tóxicas con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las adolescentes. (B-II)
3. Se aconsejan medidas dietéticas y ejercicio físico en el tratamiento de las alteraciones de la distribución de la grasa corporal. (B-II) Se reservará la cirugía reparadora para las adolescentes con lipoatrofia facial grave con repercusión física y/o psíquica importante y siempre que hayan completado el crecimiento. (C-III)
4. Cuando se realice una DEXA para valorar la densidad mineral ósea, esta se debe valorar teniendo en cuenta tanto la edad, la talla y el peso como el estadio Tanner de la adolescente. (B-II)

5. La adolescente con infección VIH debe recibir la vacunación específica frente al virus del VPH. (A-II)
6. Se deben utilizar métodos de barrera, aunque ocasionalmente se puede asociar anticoncepción oral para prevenir embarazos no deseados. (B-III) La píldora anticonceptiva poscoital no está contraindicada. (C-III)
7. Se recomienda el apoyo psicológico y el seguimiento por unidades multidisciplinarias para conseguir una buena adherencia tanto al TAR como a los controles médicos. (C-III)

Salud reproductiva. Embarazo y contracepción

Para poder ejercer medidas preventivas de la transmisión vertical es esencial saber si la gestante está infectada por el VIH; por ello, se recomienda aplicar el cribado de la infección por el VIH de forma general a toda la población de mujeres embarazadas¹⁷. Este cribado ha de realizarse siempre, a menos que ella decline su consentimiento (estrategia conocida como *opt-out*). Idealmente, toda mujer debería conocer su serología frente al VIH antes de intentar el embarazo. Además, a todas las gestantes cuya serología sea desconocida en el momento del parto, en el posparto inmediato o en un ingreso obstétrico durante el tercer trimestre de la gestación se les debe realizar con carácter urgente una prueba serológica rápida, lo que facilita la implantación de ciertas medidas preventivas. Por otro lado, en la actualidad la Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO) recomienda la repetición universal del cribado en el tercer trimestre con el objetivo de identificar la seroconversión durante el embarazo¹⁸.

Se recomienda, antes de planificar un embarazo, un control estricto de la infección para disminuir al máximo el riesgo de transmisión vertical. En caso de parejas serodiscordantes que planean un embarazo se recomienda una evaluación específica por parte de una persona experta^{17,19} para informar de las opciones: concepción natural bajo TAR, evaluación previa de la fertilidad y técnicas de reproducción asistida; véase «Recomendaciones de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, el Grupo de Estudio de Sida (GeSIDA/SEIMC), la Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia (SEGO) y la Asociación Española de Pediatría (AEP) para el seguimiento de la infección por el VIH en relación con la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical».

La contracepción es un elemento esencial de la atención a las mujeres con infección por el VIH^{17,20}. Facilitar el acceso a ella favorece la planificación de los embarazos bajo circunstancias óptimas.

Recomendaciones

1. El test del VIH debe efectuarse a toda mujer embarazada. (B-III) Si hay prácticas de riesgo debe repetirse en el tercer trimestre (C-III), si bien actualmente se puede recomendar la realización universal del test de cribado en el tercer trimestre. (C-III)
2. En las mujeres que llegan al parto sin conocer su estado serológico se debe hacer un test rápido, ya que la cesárea programada reduce la transmisión en un 50%. (B-II)
3. Respecto al control del embarazo en las mujeres con infección por el VIH, se recomienda la evaluación periódica del estado inmunológico y virológico y el seguimiento en centros especializados con equipos multidisciplinarios con experiencia en este ámbito. (C-III)
4. Idealmente, la anticoncepción en las mujeres con infección por el VIH ha de combinar un método de barrera y otro adicional. (B-III)
5. La prescripción de ARV debe tener en cuenta el uso actual o planificado de anticonceptivos. Los contraceptivos hormonales interactúan con distintos FAR, por lo que se recomienda consultar dichas interacciones y, en todo caso, complementarlos con un método de barrera. (B-III)

Tabla 2
Evaluaciones rutinarias en las mujeres infectadas por VIH con menopausia

Procedimiento	Frecuencia
Evaluación ginecológica Visualización de genitales externos, vagina y cérvix, examen pélvico bimanual y tacto rectal Citología vaginal/de cérvix Cribado (Papanicolaou)	Basal, anual o con mayor frecuencia si hay problemas
Citología anal	Basal y a los 6 meses, después anualmente mientras sea normal. Las citologías anormales se repetirán cada 3-6 meses o hasta tener 2 citologías normales
Citología de cérvix tras histerectomía	Basal y anualmente en mujeres con historia de condilomas anogenitales, o citología patológica vaginal o cervical Anual si: la histerectomía se realizó por displasia de alto grado, VPH anogenital, displasia de cérvix, o carcinoma En histerectomía supracervical En histerectomía de causa desconocida Si persiste cualquier tejido cervical
Cribado de ITS	RPR o VDRL para sífilis con confirmación de los positivos por una prueba específica. Basal y anual; cada 3 meses en pacientes con comportamiento de alto riesgo activo Gonorrea y <i>Chlamydia</i> : basal y anual
Mamografía Densidad mineral ósea (DEXA)	Basal y anual, desde los 40 años Basal en la menopausia y después de los 50 años. La frecuencia posterior no está determinada
Riesgo cardiovascular	Cálculo del riesgo y control de los factores en cada visita
Alteraciones cognitivas	Cribado una vez al año si no existe deterioro
Evaluación de depresión y ansiedad	Cribado una vez al año si no existe clínica

Climaterio

En las guías actuales del TAR del adulto, la edad no supone un hecho diferencial para elegir un régimen antirretroviral u otro, pero sí que es considerada (> 50 años) para recomendar el inicio más precoz del TAR²¹. El TAR es especialmente importante para evitar el deterioro cognitivo asociado a la infección por VIH y otros episodios no sida, que en las mujeres mayores se sumaría a los que se producen por el envejecimiento.

Algunas de las toxicidades más habituales del TAR son a la vez condiciones que se observan con mayor frecuencia en la menopausia: la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la diabetes y la hipertensión arterial, lo que supone una mayor dificultad en cuanto al diagnóstico y el manejo de estos problemas. Algo similar sucede con la pérdida de densidad mineral ósea que se ha relacionado con la menopausia (el 2-6% en los 2 primeros años) y con el inicio del TAR, especialmente con algunas pautas.

Las interacciones medicamentosas y las toxicidades severas deberán ser tenidas muy en cuenta en las mujeres posmenopáusicas.

Las mujeres con VIH presentan con más frecuencia menopausia precoz y tienen una sintomatología más acusada²². Siempre se debe recomendar la realización de ejercicio, el control del peso, una dieta equilibrada rica en calcio y no fumar. Así mismo, se recomienda realizar seguimiento periódico con el fin de identificar y diagnosticar de forma precoz patologías asociadas a la menopausia y al VIH (tabla 2).

Recomendaciones

1. Todas las mujeres, independientemente de su edad, deben recibir consejo e información sobre las estrategias para reducir la

transmisión y tener acceso al diagnóstico precoz de la infección por VIH. (A-III)

2. Se deben seguir las recomendaciones habituales del TAR en el adulto, con especial mención al inicio más temprano del TAR recomendado en mayores de 50 años para evitar el deterioro inmunológico y el desarrollo de episodios no sida. (B-II)
3. Dadas las posibles patologías concomitantes y la polimedicación a la que están expuestas las mujeres en la menopausia y en la posmenopausia, se deben evaluar y tratar los síntomas y signos relacionados con las reacciones adversas y valorar las interacciones medicamentosas en cada revisión y siempre que se produzca un cambio clínico o en la medicación. (A-III)
4. Se recomienda evaluar la edad de aparición de la menopausia, los síntomas asociados a ella y otros problemas tales como el riesgo cardiovascular, la reducción de la densitometría ósea, los problemas emocionales y el envejecimiento prematuro, dando las recomendaciones generales aceptadas para estas patologías y evaluando la pauta de TAR, por si no fuera la más adecuada. (A-III)

Evolución de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la mujer

Aunque existen datos discrepantes, estudios en seroconvertidores ya demostraron que las mujeres presentaban cifras de CD4 más elevadas tanto en el momento de la seroconversión como en el momento del diagnóstico de sida y de la muerte. Respecto a la carga viral VIH en la población adulta, varios estudios han observado que tras la seroconversión las mujeres presentan niveles de carga viral inferiores a los de los hombres²³. Existen diferentes estudios que muestran que las mujeres tienen concentraciones de carga viral de VIH hasta un 41% inferiores a las de los hombres, tras ajustar por el nivel de linfocitos CD4^{23,24}. La repercusión clínica de estos hallazgos no parece que tenga relevancia ni en la progresión a sida ni en la mortalidad²³.

Los estudios sobre la evolución clínica de las mujeres que responden al TAR muestran información contradictoria. Unos señalan que no existen diferencias en cuanto a parámetros inmunoviroológicos²⁵, mientras que otros demuestran una mejor respuesta inmunoviroológica en las mujeres, tanto naïves como pretratadas, con tasas de progresión a muerte y sida más lenta, sin que estas diferencias sean explicables por una mayor adherencia al tratamiento²⁶.

Recomendaciones

1. Son necesarios estudios bien diseñados que aporten información sobre las posibles diferencias en la evolución inmunoviroológica y clínica entre hombres y mujeres y valorar la repercusión que dichas diferencias pudieran tener sobre las recomendaciones del TAR en función del sexo. (C-III)

Neoplasias en la mujer con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Todos los tumores que aparecen en los pacientes con infección por VIH, con la excepción lógica de la neoplasia cervical intraepitelial (CIN), pueden afectar tanto a hombres como a mujeres. Existen, además, neoplasias que por su naturaleza aparecen específicamente en la mujer y en las que la coexistencia de la infección VIH hace que su comportamiento clínico y la actitud terapéutica sean, en ocasiones, diferentes²⁷⁻²⁹.

Dentro de los tumores que aparecen exclusivamente en la mujer, el carcinoma de cérvix es el más frecuente³⁰. En la década de los noventa se estableció que el VPH era el factor etiológico del cáncer

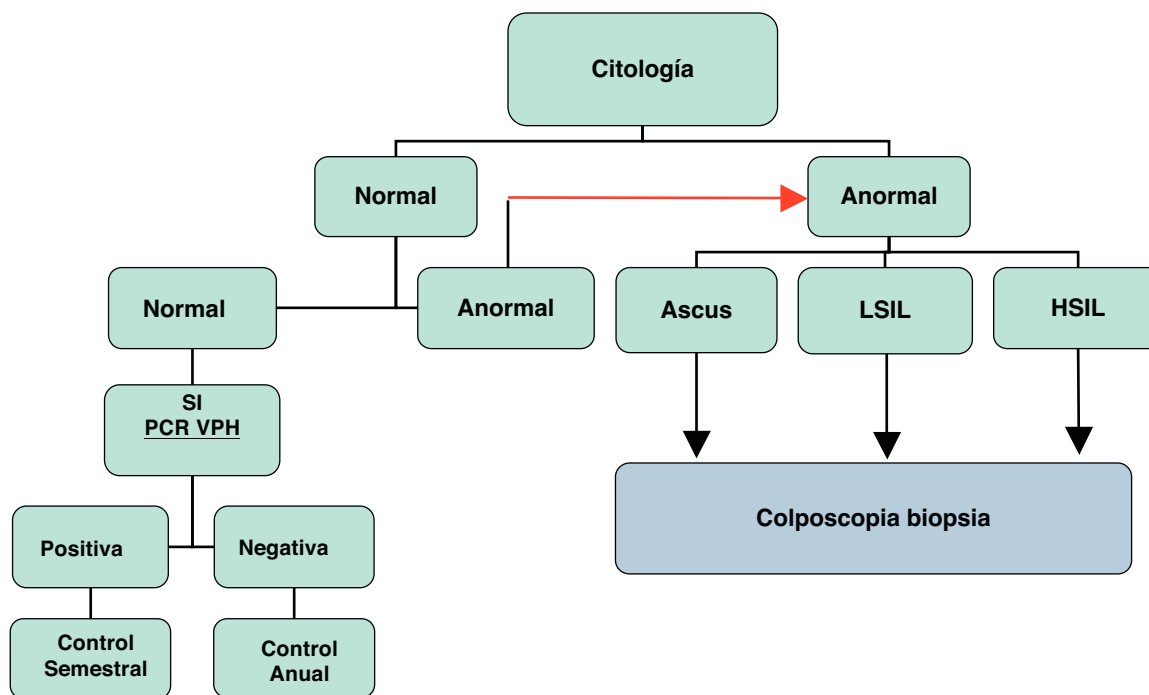


Figura 1. Actitud a seguir tras la primera citología para cribado de carcinoma de cérvix en las mujeres con infección por VIH.

ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado.

cervical de células escamosas y se identificaron los genotipos relacionados con el mismo, encontrándose en casi el 100% de los casos. Es un tumor de crecimiento lento, y los síntomas más frecuentes son el flujo y/o el sangrado vaginal, y sobre todo la hemorragia postcoital, aunque en la mayoría de las ocasiones suele ser asintomático. Debe realizarse siempre una citología y una colposcopia con biopsia si la primera muestra algún tipo de displasia o si existen lesiones sospechosas en la exploración física. Las revisiones con test de Papanicolaou deben efectuarse cada 6 meses tras el diagnóstico del VIH y anualmente una vez obtenidos 2 resultados negativos. Si la paciente es portadora de VPH, se aconseja que la revisión sea cada 6 meses (fig. 1). Una actitud semejante se adopta para el diagnóstico precoz del carcinoma anal, también relacionado con el VPH (fig. 2).

Además de la terapia específica de la neoplasia, debe administrarse TAR de forma precoz, lo que contribuye a mejorar la situación inmunológica, al aclaramiento del VPH, e incluso en ocasiones puede facilitar la regresión de un CIN.

Los casos de carcinoma de mama y de cuerpo uterino publicados en mujeres con infección por el VIH son escasos^{27-29,31,32}.

Recomendaciones

1. En el primer año tras el diagnóstico de la infección por el VIH se recomienda realizar 2 citologías cervicales (una cada 6 meses) y, si ambas son normales, se repetirá una citología anual, incluyendo inspección del ano, de la vulva y de la vagina. (C-II) En el caso de que se realice la prueba diagnóstica de PCR para VPH, la detección de un subtipo de alto riesgo oncogénico obligaría a realizar citología y determinación de VPH cada 6 meses. (C-II)
2. El tratamiento del cáncer invasivo sigue las mismas pautas que el que se realiza en mujeres no infectadas por el VIH (C-II), debiendo además iniciarse TAR de manera precoz. (A-II)
3. Para las mujeres con infección por el VIH sería recomendable la administración de la vacuna frente al VPH, tanto la

tetravalente (serotipos 6, 11, 16 y 18) como la bivalente (serotipos 16 y 18), para prevenir el desarrollo de carcinoma de cérvix, de ano y de vulva y vagina. La utilización de la tetravalente proporciona también protección frente a las verrugas anogenitales. (B-II)

Tratamiento antirretroviral en las mujeres

Datos farmacocinéticos

Existen todavía muchas incógnitas sobre la influencia del sexo en la farmacocinética de los ARV. No obstante, la escasa información disponible apunta a que los niveles de muchos de los FAR más utilizados son mayores en las mujeres que en los hombres, y por el contrario, el aclaramiento es menor en las mujeres. En ocasiones estos hallazgos se han relacionado con una mayor incidencia de efectos adversos, y en algunos casos se han asociado a una mayor rapidez en alcanzar la supresión virológica.

En el caso de los análogos de nucleósido (AN), se ha observado que las mediciones de trifosfato intracelular de zidovudina (ZDV) y lamivudina (3TC) obtenidas en mujeres son mayores que las de los hombres, y que además las mujeres alcanzan la supresión virológica, con ARN VIH < 50 copias/ml, 2 veces más rápido. En el caso de abacavir en tratamiento combinado, administrado en QD o en BID, el grupo de las mujeres muestra una exposición distinta a la de los hombres, siendo un 38% mayor de ABC AUC_{0-24h} ajustados a peso y un 81% mayor del metabolito activo³³. Con respecto a tenofovir, apenas existe información, Pruvost et al.³⁴, tras realizar un estudio piloto en el que se analizaron diversos parámetros farmacocinéticos, obtuvieron que la concentración mínima media de TDF difosforilado fue superior en el grupo de mujeres con respecto al de varones.

En relación con los AN no análogos de nucleósidos, la nevirapina es uno de los pocos fármacos que precisa modificaciones específicas

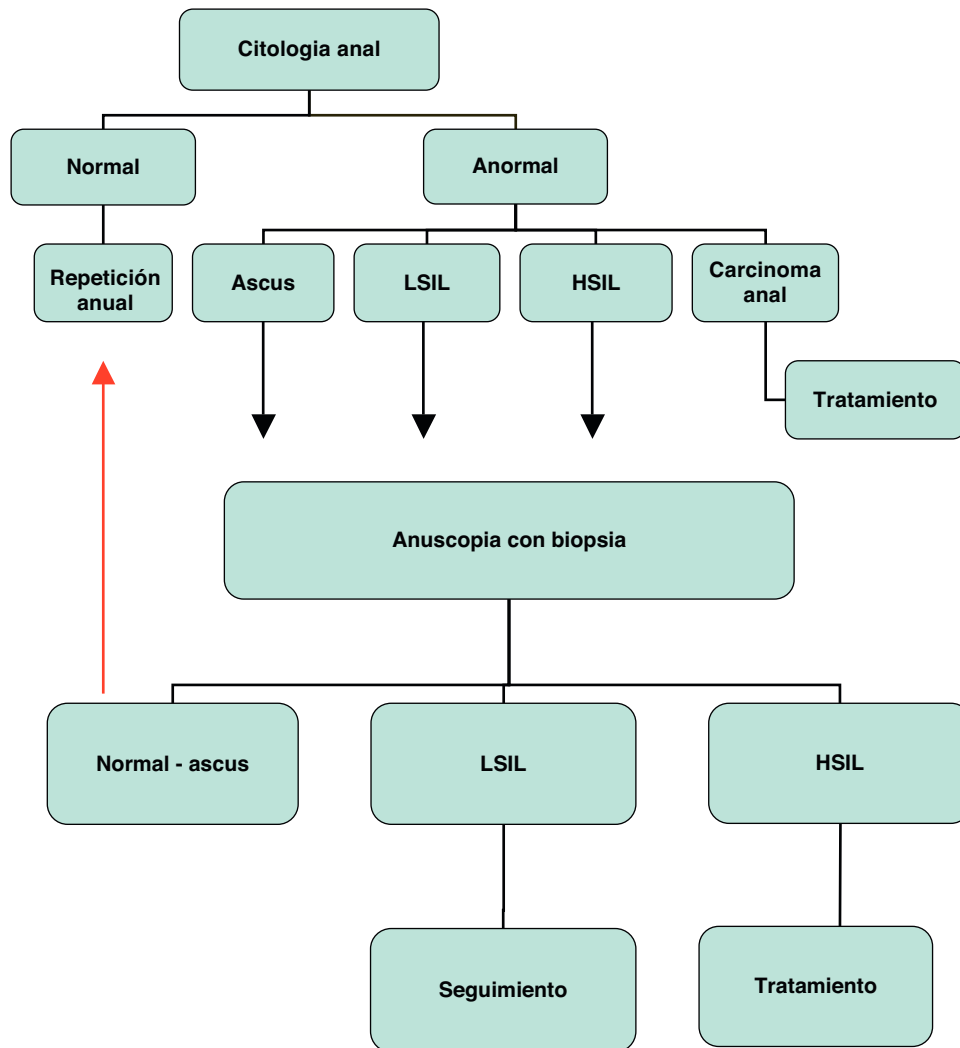


Figura 2. Esquema para el diagnóstico y manejo de la displasia anogenital asociada al VPH para cribado del carcinoma anal en las mujeres con infección por VIH. ASCUS: células escamosas atípicas de significado incierto; HSIL: lesión escamosa intraepitelial de alto grado; LSIL: lesión escamosa intraepitelial de bajo grado. Modificado de: <http://clinicaloptions.com/ccohiv2008>.

en cuanto a la utilización en ambos sexos por el riesgo de toxicidad hepática en correlación con los niveles de linfocitos CD4³⁵.

Los parámetros farmacocinéticos de EFV muestran una gran variabilidad interpaciente, y esta particularidad tiene una importante trascendencia clínica. Los pacientes con baja exposición tienen un riesgo aumentado de presentar fracasos terapéuticos, y aquellos con niveles elevados pueden sufrir reacciones adversas. Se ha establecido el rango terapéutico del fármaco entre 1,0 y 4,0 mg/l. Burger et al.³⁶ analizan los niveles plasmáticos de EFV en 255 pacientes y demuestran que la concentración media plasmática en mujeres es mayor que la observada en varones: 4,0 y 2,8 mg/l, respectivamente. No se observan diferencias según el peso corporal, la utilización de anticonceptivos o la presencia del polimorfismo *CYP2B6*, C1459T. Los autores concluyen que el sexo femenino es un factor de riesgo para presentar toxicidad relacionada con EFV.

Existe poca información sobre el efecto del sexo en la farmacocinética de la etravirina, pero al menos un estudio ha demostrado que no existen diferencias significativas³⁷.

En relación con los IP, Umeh et al.³⁸ han realizado el único estudio prospectivo diseñado para valorar si existen diferencias farmacocinéticas de lopinavir y ritonavir entre hombres y mujeres. Los resultados de los parámetros farmacocinéticos de lopinavir fueron

similares en ambos grupos independientemente de la formulación como cápsulas blandas o como tabletas. Sin embargo, las mujeres presentaron una mayor concentración media de ritonavir, medida como AUC_{0-12h}, el 31% superior a los hombres con la formulación de cápsulas blandas y el 35% mayor con las tabletas. Igualmente, el aclaramiento de ritonavir fue menor en mujeres: 24% menos en la formulación de cápsula blanda y 26% inferior en la dosificación en tabletas.

En un subanálisis del estudio GRACE se efectuaron análisis farmacocinéticos en un grupo reducido de pacientes (18 mujeres y 12 hombres) en la cuarta semana de haber iniciado tratamiento con darunavir potenciado a dosis de 600 mg cada 12 h. Se obtuvo que la exposición media de DRV (AUC_{12h}) fue aproximadamente un 20% superior en las mujeres en comparación con la obtenida en los varones. La media de exposición a ritonavir (AUC_{12h}) fue el 70% superior a los hombres³⁹. Sin embargo, este estudio farmacocinético se repitió en las semanas 8, 24 y 48 incluyendo muestras de 248 mujeres y 128 hombres, sin que se encontraran diferencias significativas en AUC_{12h} ni en la concentración valle⁴⁰.

El comportamiento de los fármacos en el embarazo se desarrolla con más detalle en otro documento específico sobre recomendaciones en relación con infección por el VIH y embarazo²¹.

Recomendaciones

1. Se deben diseñar estudios en los que se investigue específicamente la utilización de combinaciones de TAR en la mujer no gestante. (B-II)
2. Se aconseja la realización de niveles de fármacos y considerar un ajuste en la dosificación de estos en las pacientes que presenten toxicidad. (A-III)

Eficacia del tratamiento antirretroviral

En un metaanálisis recientemente publicado cuyo objetivo era valorar si existían diferencias según el sexo, en cuanto a la eficacia y la seguridad de lopinavir/r, se analizaron 7 ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos (M97-120, M98-863, M99-056, M02-418, M05-730, M10-336 y M06-802) que incluyeron 492 mujeres y no se observaron diferencias estadísticamente significativas a las 48 semanas, tanto en pacientes naïves como en pretratadas⁴¹.

Se ha visto que la eficacia de nelfinavir, fosamprenavir y lopinavir, tanto en pautas QD como BID (estudio 418 y metaanálisis)^{41,42}, de atazanavir (CASTLE)⁴³, de darunavir/r (POWER y ARTEMIS)^{44,45} y de EFV (PEARLS)⁴⁶ es similar en hombres y mujeres. Sin embargo, en el ACTG 5202 se observa un mayor número de fallos virológicos en mujeres que reciben pautas que incluyen atorzatatina (ATV)/r en comparación con los hombres y con las mujeres en tratamiento con EFV⁴⁷. Recientemente se han publicado 3 metaanálisis también con resultados contradictorios⁴⁸⁻⁵⁰.

Los resultados del estudio GRACE demuestran que a las 48 semanas no hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento entre mujeres y hombres. Sin embargo, sí se observó una mayor tasa de suspensiones de tratamiento en mujeres (32,8% vs 23,2%), y los motivos más frecuentes fueron las pérdidas de seguimiento y los efectos adversos. Estos datos en cuanto al abandono de tratamiento son coincidentes con los observados en estudios de cohortes⁵¹ y en el metaanálisis de los estudios de lopinavir/r⁴¹.

En cuanto a los nuevos fármacos, se han comunicado los datos del estudio REALMRK a las 48 semanas tras el inicio de tratamiento, sin que se observaran diferencias en cuanto al número de efectos adversos y de suspensiones de tratamiento en los distintos grupos⁵². También se ha presentado el subanálisis por sexos de los estudios ECHO y THRIVE⁵³ sin encontrar diferencias significativas, sobre todo si la adherencia es superior al 95%, y los del ARIES a 144 semanas con el mismo resultado con ATV no potenciada⁵⁴.

Recomendaciones

1. El inicio y los objetivos del TAR son los mismos en las mujeres que en los hombres. (A-I)
2. Con los datos actuales disponibles parece que la eficacia del tratamiento es la misma en hombres y en mujeres, sin que exista ninguna limitación en cuanto al uso de ningún antirretroviral por este motivo. (A-I)
3. Las mujeres suspenden más los tratamientos por causas distintas del fallo virológico, por lo que se necesita un mejor seguimiento de ellas. (A-I)

Toxicidad del tratamiento antirretroviral

En la cohorte ICONA se analizaron las causas de suspensión de tratamiento en 3 periodos distintos: TAR precoz (1997-1999); intermedio (2000-2002), y reciente (2003-2007). Se observó un incremento progresivo del porcentaje de mujeres que iniciaban TAR, y que en este grupo de mujeres era más probable que se modificase el TAR inicial, al igual que en el de los pacientes con infección por virus de la hepatitis C. Las causas de la mayor suspensión

en las mujeres fueron por presentar más efectos adversos y peor adherencia⁵⁵.

Se ha descrito el sexo femenino como factor de riesgo para el desarrollo de hiperlactacidemia⁵⁶, así como de anemia, neuropatía y pancreatitis⁵⁷.

En cuanto a los no análogos de nucleósidos de primera generación, existen diferencias entre nevirapina y EFV. Nevirapina no debe utilizarse en mujeres naïves con CD4 > 250 células/mm³; no obstante, cuando se administra como consecuencia de un cambio del TAR por toxicidad o como simplificación en pacientes con carga viral indetectable, el número de CD4 no se correlaciona con una mayor toxicidad⁵⁸. Con respecto a los efectos secundarios del EFV, un estudio reciente muestra que las mujeres tienen mayor riesgo de suspender el tratamiento que los varones, y la causa fundamental es la aparición de efectos secundarios en el sistema nervioso central⁵⁹.

Los IP, en general, dan lugar a una mayor incidencia de efectos adversos gastrointestinales, como náuseas y vómitos, en mujeres⁴¹⁻⁴⁴. Se han descrito distintos aspectos que pueden determinar la necesidad de ajuste de dosis de medicación en las mujeres y que pueden influir en una mayor toxicidad: diferencias en cuanto a peso e índice de masa corporal, perfil hormonal cambiante, cifras medias de hemoglobina menores que en hombres y distintos niveles de citoquinas plasmáticas⁶⁰.

Uno de los primeros trabajos en los que se estudió el riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres fue el análisis de los datos incluidos en la base del seguro Medi-Care de California (Medi-Cal) entre 1994 y 2000. El riesgo relativo observado de enfermedad coronaria en las mujeres infectadas fue de 1,67 (IC95%: 1,41-1,97) frente a las no infectadas en edades comprendidas entre 35 y 44 años⁶¹.

También se han publicado datos sobre prevalencia de síndrome metabólico en mujeres infectadas. Los factores de riesgo de aparición de síndrome metabólico fueron los tradicionales (edad, raza, IMC y hábito tabáquico), mayor carga viral y uso de estavudina, actuando la toma de nevirapina como elemento protector⁶².

Así mismo, se han revisado los aspectos metabólicos en los análisis por sexos de los estudios M05-730 y GRACE. En el M05-730 basalmente las mujeres tenían niveles más elevados de colesterol HDL y de triglicéridos comparados con los hombres ($p < 0,001$). En la semana 48 se observó un mayor incremento en la cantidad total de triglicéridos en hombres que en mujeres y un incremento de colesterol HDL superior en mujeres⁶³. En el GRACE las mujeres tenían el mismo perfil lipídico en el momento basal, y el mismo perfil de cambio en la semana 48: mayor incremento en las cifras de colesterol HDL y menor elevación de la cifra de triglicéridos⁶⁴.

Otro punto importante a considerar es la existencia de alteraciones del metabolismo óseo (osteopenia y osteoporosis). Aunque en los distintos estudios se ha descrito una mayor incidencia de osteopenia y osteoporosis en las pacientes con infección por VIH, el papel del TAR no está claro⁶⁵⁻⁶⁷. Algunos autores concluyen que no se debe realizar una DEXA de rutina, sino solamente en las pacientes de alto riesgo.

Recomendaciones

1. Son necesarios más estudios en mujeres para valorar las toxicidades y los efectos adversos a largo plazo del TAR. (A-II)
2. Dadas las diferencias en cuanto a perfil metabólico y redistribución de grasa corporal en hombres y mujeres, es fundamental la correcta valoración de los mismos para actuar de forma adecuada desde el punto de vista tanto preventivo como terapéutico. (A-II)
3. El correcto análisis de la toxicidad precoz del TAR, especialmente en mujeres, es fundamental para mantener su eficacia. (A-I)

Adherencia

A pesar de no existir estudios comparativos, se dispone de datos que muestran una peor adherencia en mujeres⁵⁵.

Existen diferentes factores relacionados con la adherencia, que se pueden subdividir en 4 grandes grupos: relacionados con el paciente, relacionados con la enfermedad, relacionados con el tratamiento y relacionados con el personal sanitario. (Véase «Recomendaciones GeSIDA/SEFT/SPNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral».)

No existen estudios específicos en mujeres para la medición de la adherencia. Las estrategias deben empezar ya en la primera visita y deben ser continuas en el tiempo. La valoración del paciente debe ser multidisciplinar, considerando ya desde el principio todos los factores que pueden influir en la adherencia al tratamiento.

Los métodos para mejorar la adherencia deben ser individualizados en cada caso.

Recomendaciones

1. La adherencia es el factor principal para conseguir el control inmunoviroológico de los pacientes con infección por el VIH. (A-I)
2. Las mujeres pueden tener una adherencia menor por peor tolerancia al tratamiento, más clínica ansioso-depresiva, peor soporte psicosocial y por el rol de cuidadora característico de las mujeres. (A-II)
3. Debemos diseñar estrategias de control, soporte y tratamiento que cubran todas y cada una de las necesidades de la mujer. (A-III)

Interacciones específicas con la anticoncepción hormonal

Los métodos anticonceptivos hormonales e intrauterinos en general se han mostrado seguros en mujeres con infección por el VIH^{68,69}. La anticoncepción hormonal no parece interferir en la progresión de la enfermedad ni con la eficacia del TAR⁶⁹, pero las interacciones de los anticonceptivos hormonales y los fármacos ARV pueden conducir a efectos indeseables (tabla 3). Los niveles plasmáticos del etinilestradiol y/o de noretindrona pueden aumentar al ser inhibido su aclaramiento, o disminuir al ser inducido⁷⁰⁻⁷⁴.

El descenso de los niveles plasmáticos de las hormonas, por su parte, traería consigo la disminución de su eficacia anticonceptiva y el riesgo de embarazo, así como alteraciones menores, como menorragias de los ciclos menstruales.

La repercusión clínica de estas interacciones es debida al estrecho rango terapéutico de los estrógenos/progestágenos. Sus mecanismos íntimos no están completamente aclarados pero incluyen, sin duda, la inducción/inhibición de la glucuronización y de los CYP1A2 y CYP3A4.

Debería considerarse el efecto del acetato de medroxi-progesterona depot (Depo-Progevera) en pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo para padecerla, por su efecto negativo sobre la densidad mineral ósea⁷⁵.

Recomendaciones

1. La prescripción de ARV debe tener en cuenta el uso actual o planificado de anticonceptivos. (A-III)
2. Se recomienda sustituir y/o complementar diferentes métodos anticonceptivos para evitar los efectos no deseados debido a las interacciones con los FAR. (A-III)

Tratamiento antirretroviral durante el embarazo

El principal objetivo en una mujer gestante es la prevención de la transmisión materno-infantil, y para ello, es fundamental que la mujer embarazada infectada por el VIH realice TAR, independientemente del número de CD4 que tenga^{76,77}.

Tabla 3

Interacciones entre los antirretrovirales y los anticonceptivos hormonales

Fármaco	Comentarios sobre las interacciones de los fármacos antirretrovirales con anticonceptivos
ATV/r	Se recomienda que el anticonceptivo oral tenga, como mínimo, 30 µg de etinilestradiol No debe administrarse con otros anticonceptivos hormonales (sin estudios)
FPV/r	Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles)
LPV/r	No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles)
DRV/r	Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles)
SQV/r	Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona No modifica los niveles de noretindrona (disminuye los niveles de etinilestradiol)
TPV/r	Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (No modifica los niveles de noretindrona, disminuye los niveles de etinilestradiol)
ATV	Aumenta los niveles de etinilestradiol y los de noretindrona Se recomienda que el anticonceptivo oral tenga, como máximo, 30 µg de etinilestradiol Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales (No hay estudios con dosis menores de 25 µg de etinilestradiol, ni con otros ACO)
FPV	Aumenta los niveles de etinilestradiol y los de noretindrona Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales
NFV	No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles) Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales
IDV	No modifica los niveles de DMPA (datos preliminares) Aumenta los niveles de etinilestradiol o noretindrona. No se recomienda el ajuste de dosis
EFV	Aumenta los niveles de etinilestradiol. Se desconoce el significado clínico ↓ los niveles de levonorgestrel (píldora del día siguiente) Se recomienda no utilizar
NVP	No modifica los niveles de DMPA (datos preliminares) Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles) No modifica los niveles de DMPA (no ajuste de dosis)
ETV	Aumenta los niveles de etinilestradiol y no modifica los de noretindrona. No precisa ajuste de dosis
MVC	No interaccionan con el etinilestradiol ni con el levonorgestrel. Su uso conjunto es seguro
RAL	No interaccionan con los anticonceptivos. Su uso conjunto es seguro

Recomendaciones según las fichas técnicas de los fármacos y Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (february 12, 2013).

Los factores para valorar el TAR durante el embarazo son los siguientes:

- El factor materno más importante asociado al riesgo de transmisión vertical en gestantes que toman TAR es la carga viral plasmática (CVP), y el objetivo principal del TAR es mantener la CVP indetectable durante la gestación. En el momento actual, la decisión de realizar o no una cesárea por debajo de las 1.000 copias/ml de carga viral deberá ser individualizada y

tomada conjuntamente entre la madre y el ginecólogo, conociendo los riesgos potenciales de ambas opciones.^{76,77}

- Se deberá realizar un estudio de resistencias, tanto a gestantes que nunca han recibido TAR como a las que reciben TAR y están con CVP detectable al inicio del embarazo^{76,77}.
- En las gestantes con TAR previo deben considerarse las pautas de ARV administradas y los resultados de los estudios de resistencia realizados con anterioridad.
- En caso de resistencia al AZT documentada se debe administrar ZDV intravenosa en el momento del parto. Si la mujer está utilizando d4T, dado que es antagonista de la ZDV, se deberá suspender y reintroducir una vez que ha pasado el parto. Así mismo, a los niños expuestos de madres con resistencia a ZDV se deberá hacer profilaxis con ZDV, a la que se puede añadir otro fármaco si el especialista en pediatría así lo considera.
- Los criterios para el uso de fármacos ARV en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones válidas para la población adulta, ya que debe considerarse la seguridad de la madre y del niño/a. Como norma general, cuando exista otra opción no se usarán ARV con pocos datos conocidos en la gestación.

El inicio del TAR en una gestante sin terapia previa se realizará en la semana 14. La [figura 3](#) presenta un algoritmo sobre las actuaciones en la mujer con deseo de embarazo, y la [tabla 4](#), los fármacos ARV de elección durante el embarazo.

Los cambios de TAR durante el embarazo van a estar condicionados por la aparición de efectos adversos o por falta de eficacia. Sin embargo, si el diagnóstico del embarazo acontece en una mujer que ya estaba recibiendo terapia, la primera medida será la sustitución de los fármacos con potencial teratogénico y de los fármacos no recomendados.

Tras esta primera valoración de los fármacos, nos podemos encontrar ante 2 posibles situaciones: replicación o no replicación vírica. Si la gestante está en TAR y no tiene replicación vírica se mantendrá el tratamiento que venía realizando, sustituyendo, si fuera posible, los ARV con potencial teratogénico. Si la pauta que sigue no contiene ZDV se aconseja incluirla siempre y cuando no exista resistencia a la misma o intolerancia severa. Si la gestante está en TAR y tiene replicación vírica, deberemos valorar si la falta de eficacia es por mal cumplimiento o por resistencias a los ARV. El ajuste del TAR se realizará aplicando los mismos criterios que en el caso anterior.

La suspensión del TAR estaría condicionada por los posibles efectos adversos sobre el recién nacido y la gestante. La suspensión se mantendría hasta la resolución de los motivos que la han causado y obligaría a una nueva y cautelosa valoración del empleo de otros fármacos durante las últimas semanas del embarazo.

No existe una recomendación específica de retirada del TAR cuando se inició para prevenir la transmisión vertical. Si bien no existen recomendaciones universalmente aceptadas a este respecto, en el momento actual y con el cambio de criterio de inicio del TAR muchos autores recomiendan mantener el tratamiento.

Recomendaciones

1. El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable. (A-I) Uno de los fármacos a incluir en el TAR, siempre que no haya resistencia o toxicidad severa previa documentadas, o dudas respecto a la adherencia si hay que cambiar otro fármaco posológicamente más cómodo, debe ser ZDV, que se administrará durante el embarazo, en el parto (vía intravenosa) y al recién nacido. (A-I)
2. Debe realizarse un test de resistencias en todas las mujeres VIH+ embarazadas sin TAR o en las que la CVP sea detectable. (A-I)
3. Es fundamental planificar el control de la CVP antes del parto, hacia la semana 32-36, para decidir si se va a realizar cesárea programada o no. (B-III)

4. No deben utilizarse fármacos con riesgo teratogénico y deben evitarse, en la medida de lo posible, fármacos cuyo riesgo no es bien conocido. (C-III)
5. Se desaconseja la combinación de d4T+ddI por el riesgo de acidosis láctica. (B-II)
6. Si no se consigue una CVP suficientemente indetectable, se debe indicar una cesárea programada en la semana 37-38. (A-II)

Salud sexual y emocional en las mujeres con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Disfunciones sexuales

La disfunción sexual femenina se puede catalogar en 2 grandes grupos: los trastornos de la excitación (deseo sexual hipoactivo, aversión sexual, disfunción sexual femenina, anorgasmia) y los síndromes dolorosos (dispareunia y vaginismo).

Como posibles motivos de disfunción sexual en la paciente infectada por el VIH se encuentran causas médicas, pero también se observan, por supuesto, causas comunes a la población general, como la simple depleción estrogénica que acompaña a la menopausia. Las causas psicosociales incluyen la vergüenza y el miedo que puede sentir la paciente tras el diagnóstico del VIH, la ansiedad y la depresión⁷⁸⁻⁸⁰; el estrés y el bienestar emocional general, y las características de la relación con la pareja.

Aunque existen pocos estudios, es necesario evaluar la satisfacción sexual en las pacientes con infección por el VIH, teniendo en cuenta la cronicidad de la infección; la duración del tratamiento y la mayor supervivencia que hoy en día presentan las pacientes.

El tratamiento variará en función de las causas que estén provocando la disfunción. Sin embargo, lo más adecuado es la combinación multidisciplinaria de lo orgánico, lo psicológico y lo relacional. Además, en el caso de que la persona tenga pareja, será sin duda más efectivo un abordaje que incluya a ambos miembros de la pareja.

Los posibles abordajes serían:

- Cambios o reducciones, en los casos que sea posible, de los medicamentos que puedan estar provocando como efecto secundario la disfunción.
- Tratamientos hormonales (si el origen del problema es un desequilibrio hormonal).
- Terapia sexual y de pareja.

Salud emocional de las mujeres con el virus de la inmunodeficiencia humana

La sintomatología depresiva es más destacada en las mujeres que en la población general, y así se refleja también en las mujeres con infección por VIH. Un ejemplo de ello es un estudio realizado por Grov et al.⁷⁹, que destaca que los síntomas depresivos están asociados al estigma, a la sensación subjetiva de soledad, al descenso de la función cognitiva y a recibir el diagnóstico a edades más tempranas. Mello et al.⁸⁰ establecen que, si bien el 60% de las mujeres desarrollan un cuadro depresivo a lo largo de su vida, la depresión mayor es más frecuente en la mujer infectada, aunque todavía resulta infradiagnosticada y subtratada. Para estos autores, el estado clínico y la falta de apoyo social son factores asociados a la presencia de depresión.

El estigma y la culpa entran en juego a la hora de decidir si compartir el diagnóstico tanto con los allegados como con otros profesionales de la salud, por ejemplo, ginecólogos⁸¹.

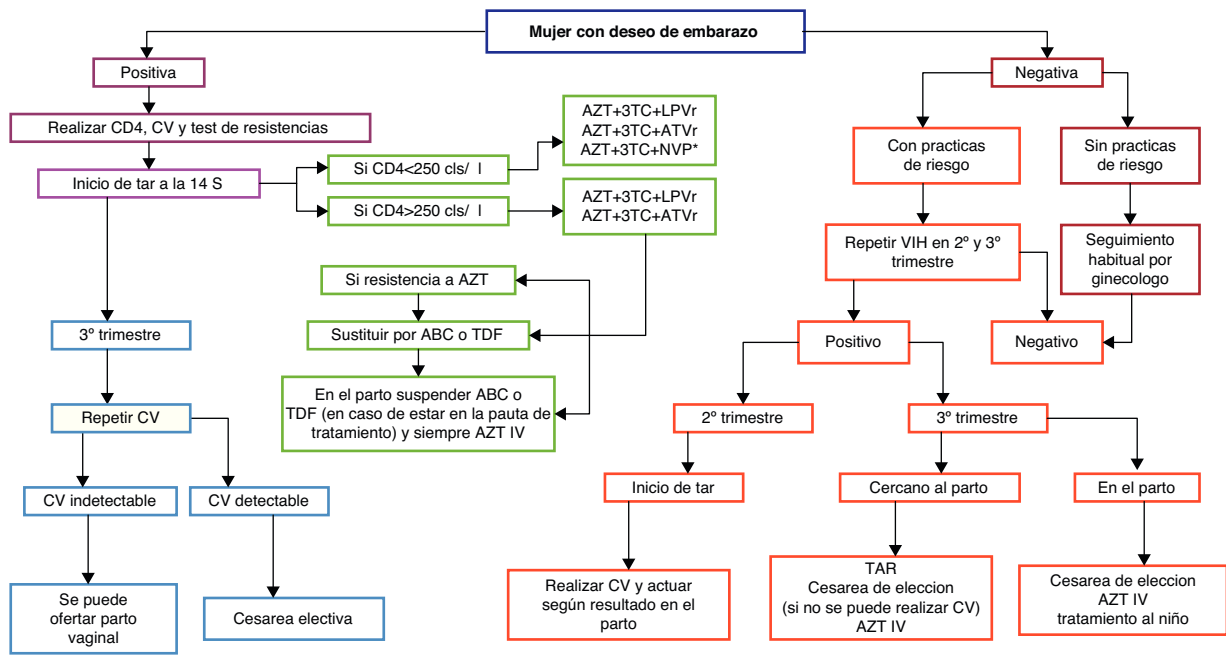


Figura 3. Algoritmo de actuación en caso de mujer VIH+ con deseo de embarazo.
* Siempre que no se pueda utilizar la pauta con LPVr o ATVr.

Recomendaciones

1. Se recomienda abordar la salud sexual de las mujeres con VIH y no solo centrarse en la prevención de riesgos asociados al comportamiento sexual, sino favorecer un concepto de sexualidad integral y holístico: una sexualidad saludable, placentera e igualitaria. (B-III)
2. La incidencia de sintomatología depresiva es elevada en las mujeres infectadas por el VIH y superior a la de las mujeres seronegativas, y por ello su valoración debe incluirse siempre en el contexto de las visitas clínicas rutinarias. (A-II)
3. Si las mujeres presentan alteraciones tales como disfunción sexual, intolerancia reiterada a los fármacos o somatización, debe siempre explorarse el estado emocional, ya que este se relaciona con alteraciones de este tipo. (A-II)

4. Debido al impacto negativo que el estado emocional inadecuado puede tener sobre la salud de la mujer y su cuidado, es fundamental derivar a los profesionales de la salud mental en caso de que se detecte alguna alteración psicológica. (A-III)

Violencia contra las mujeres en el ámbito de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana

Las mujeres que viven bajo alguna forma de violencia basada en el género presentan dificultades para ejercer sus derechos como personas y tomar decisiones de forma autónoma sobre su cuerpo y su salud sexual y reproductiva, por lo que están más expuestas a embarazos no deseados, a la infección por el VIH y a otras infecciones de transmisión sexual (ITS)⁸²⁻⁸⁵.

Tabla 4
Recomendaciones de TAR en el embarazo

	PNS/GeSIDA/SEGO/SEIP	
Pautas recomendadas	Zidovudina (ZDV) Lamivudina (3 TC)	Lopinavir/r 400/100 (LPV/r) Atazanavir/r ^{f,g} 300/100/24 h Nevirapina ^d (NVP) CD4 < 250 cel/μl
Pautas alternativas ^a	Abacavir ^a (ABC) Tenofovir ^b (TDF) Emtricitabina (FTC)	Darunavir/r (DRV/r) 800/100/24 h Saquinavir/r (SQV/r) 1.000/100/12 h Raltegravir (RAL) 400/12h
Uso en circunstancias especiales	Didanosina (DDI) Estavudina (D4T)	Fosamprenavir/r (FVP/r) Tipranavir/r (TPV/r) Enfuvirtida (T20)
Contraindicados	D4T+DDI ^c	Efavirenz ^e

^a Usar cuando no puedan utilizarse los fármacos de primera elección.
^b Si HLA-B 5701 es negativo, aunque con pequeño riesgo de hipersensibilidad.
^c Riesgo potencial de alteraciones renales y óseas y alteraciones del metabolismo calcio-fósforo tanto en animales como en pacientes VIH. No se recomienda, aunque puede considerarse para el tratamiento de la hepatitis B si los beneficios son superiores al riesgo.
^d Riesgo de acidosis láctica grave.
^e Mayor riesgo de hepatotoxicidad en gestantes coinfectadas por VHC, VHB o linfocitos CD4 > 250 cel/mm³.
^f Categoría D, teratógeno. Ver texto si el diagnóstico de embarazo se hace a partir de la sexta semana y la paciente ya estaba en tratamiento con EFV.
^g Hiperbilirrubinemia, riesgo potencial de kernicterus. En adultos se ha descrito un aumento de la bilirrubina no conjugada con el uso de este fármaco. Sin embargo, en una pequeña serie de 40 gestantes tratadas con este fármaco no se ha descrito una mayor incidencia de hiperbilirrubinemia en los neonatos con respecto a la población general.
^h Cuando se acompaña de tenofovir en lugar de ZDV, es imprescindible utilizar la dosis de 400/100 en el segundo y tercer trimestre, dadas la interacción existente entre TDF y ATV/r y las especificidades farmacocinéticas de la gestación.

La violencia de género a menudo se relaciona de forma exclusiva con la violencia física, pero en la mayoría de ocasiones suele estar asociada a la violencia psíquica y a la violencia sexual, y es en relación con esta última donde se puede identificar un mayor riesgo de la infección por el VIH.

El informe mundial sobre la violencia y la salud de la Organización Mundial de la Salud (OMS) refiere algunos aspectos relevantes que relacionan la violencia sexual con la infección por el VIH, algunos de los cuales son⁸⁴:

- El coito anal y/o vaginal, violento o forzado, que puede aumentar el riesgo de transmisión del VIH por la producción de abrasiones y cortes en la mucosa anal o vaginal, que actúan como puerta de entrada del virus al organismo.
- La mayor susceptibilidad de las adolescentes a la infección por el VIH en los casos de coito forzado, por las características del epitelio de sus mucosas genitales.
- La adopción de conductas sexuales de riesgo por parte de las mujeres que han sido víctimas de violencia sexual, que es aún más probable si la agresión sexual sucedió en la infancia o la adolescencia.
- La dificultades de muchas mujeres para negociar el uso del preservativo después de la experiencia de un coito forzado por parte de su pareja, por el miedo a una reacción violenta o por lo que él pueda pensar, como que ella no confía en él o que ella tiene otras parejas.

Desde una perspectiva clínica y legal, debe plantearse la posibilidad del TAR post-exposición al VIH, valorar el diagnóstico y la profilaxis y/o tratamiento de otras ITS, y la prevención del embarazo en mujeres de edad fértil con la anticoncepción de urgencia. Las recomendaciones específicas sobre la profilaxis post-exposición frente al VIH, el VHB y el VHC en población adulta y niños/as⁸⁶ se recogen en un documento editado por el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad en 2008.

Cuando la violencia sexual se presenta de forma recurrente, la profilaxis post-exposición no sería aconsejable, pero sí se debe informar a la mujer de forma personalizada de posibles pautas que puede adoptar para reducir en lo posible el riesgo de transmisión del VIH si no le es posible protegerse, como son: mantener una buena lubricación genital para evitar las lesiones o erosiones de las mucosas genitales y evitar la eyaculación en la penetración anal y/o vaginal.

Las mujeres con infección por el VIH están expuestas a una mayor vulnerabilidad a la violencia de género tanto física, como psíquica y/o sexual^{87,88}.

En el ámbito asistencial de la mujer con infección por VIH, la detección de situaciones de violencia no suele producirse en las primeras visitas. Se debe favorecer una relación de confianza en la que la mujer pueda manifestar su sufrimiento y expresar la necesidad de ayuda.

La violencia de género requiere la implicación activa de todo el personal de salud, que debe ser consciente de que el primer paso para abordarla es la detección. La OMS define cuáles serían las funciones mínimas que deben desarrollarse desde el sistema sanitario (tabla 5)⁸⁹.

Recomendaciones

1. La evaluación del riesgo de transmisión del VIH y la propuesta de TAR profiláctica debe plantearse como una actuación clínico-legal en las mujeres víctimas de una agresión sexual. (B-III)
2. Se recomienda el tratamiento profiláctico post-exposición a VIH, en los casos de violencia sexual, cuando el agresor tenga una infección por VIH conocida y la práctica o prácticas sexuales sean de riesgo. (B-III)

Tabla 5

Función mínima a desarrollar en los sistemas sanitarios (OMS)

- Preguntar con regularidad, cuando sea factible, a todas las mujeres sobre la existencia de violencia doméstica
- Estar alerta a posibles signos y síntomas de maltrato y hacer el seguimiento
- Ofrecer atención sanitaria y registrarla en la historia clínica
- Ayudar a entender su malestar y sus problemas de salud como una consecuencia de la violencia y el miedo
- Informar y remitir a las pacientes a los recursos disponibles de la comunidad
- Mantener la privacidad y la confidencialidad de la información obtenida
- Estimular y apoyar a la mujer a lo largo de todo el proceso, respetando su propia evolución
- Evitar actitudes insolidarias o culpabilizadoras, ya que pueden reforzar el aislamiento, minar la confianza en ellas mismas y restar probabilidad de que busquen ayuda
- Establecer una coordinación con otros y otras profesionales e instituciones
- Colaborar en dimensionar e investigar el problema mediante el registro de casos

3. Si el riesgo de transmisión es bajo y se desconoce o no se puede determinar el estado serológico del agresor, la decisión de propuesta de tratamiento profiláctico antirretroviral se deberá consensuar entre el médico y la mujer que ha sufrido la agresión, valorando el riesgo y el beneficio. (C-III)
4. En el caso de recomendar el tratamiento profiláctico post-exposición a VIH, este debe ser iniciado preferentemente en las primeras 6 h posteriores a la agresión, con un margen de hasta 72 h. (B-III)

Financiación

La realización de este documento ha sido financiada con fondos propios de las 2 instituciones coordinadoras.

Conflicto de intereses

Con el fin de evitar y/o minimizar los posibles conflictos de intereses, las personas que forman el panel de expertos/as han realizado una declaración formal de intereses. En esta declaración parte de los/as autores/as han recibido financiación para participar en congresos y para la realización de investigaciones, así como también han recibido pagos como ponentes por parte de instituciones públicas y laboratorios farmacéuticos. Estas actividades no afectan a la claridad del presente documento por no entrar en conflicto de intereses lo recomendado con los honorarios y/o ayudas recibidas. Cabe resaltar que con respecto a los fármacos, en el documento solamente se habla de principio activo y no de marca comercial.

Anexo 1.

Comité de redacción: Rosa Polo Rodríguez^a, Concepción Amador Prous^b, Elisabet Deig Comerma^c, Carmina R. Fumaz^d, M. José Galindo Puerto^e, Ana Koerting de Castro^a, Dolores Merino Muñoz^f, Celia Miralles Álvarez^g, Eloy Muñoz Gállico^h, Esmeralda Núñez Cuadrosⁱ, Carme Ollé Rodríguez^j, M. Jesús Pérez Elías^k, Eulalia Valencia Ortega^l, Inmaculada Gisbert Civera^a.

^aSecretaría del Plan Nacional sobre el Sida, MSSSI, Madrid.

^bUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Marina Baixa, Villajoyosa, Alicante.

^cUnidad de VIH, Hospital General de Granollers, Granollers, Barcelona.

^dHospital de día de VIH, Fundación Lucha contra el Sida-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

^eConsulta de VIH, Hospital Clínico Universitario, Valencia.

^fUnidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Juan Ramón Jiménez, Huelva.

^gConsulta de VIH, Hospital Xeral de Vigo, Vigo, Pontevedra.

^hHospital Universitario 12 de Octubre, Madrid.

ⁱHospital Materno-Infantil Carlos Haya, Málaga.

^jCentro de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva Drassanes, Hospital del Mar, Barcelona.

^kEnfermedades Infecciosas, Área de VIH, Hospital Ramón y Cajal (IRyCIS), Madrid.

^lServicio de Enfermedades Infecciosas, Unidad de VIH, Hospital Carlos III, Madrid.

Bibliografía

- Grupo de trabajo ONUSIDA/OMS. Informe sobre la epidemia mundial de sida, 2012.
- Informe de vigilancia epidemiológica de VIH/sida en España. Actualización a 30 de junio de 2012. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.
- Vigilancia epidemiológica del VIH en España. Valoración de los nuevos diagnósticos de VIH en España a partir de los Sistemas de Notificación de casos de las CC.AA. Periodo 2003-2011. Actualización 30 de junio de 2012. Ministerio de Economía y Competitividad. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida.
- D'Arminio Monforte A, Gonzalez L, Haberl A, on behalf of Women for Positive Action. Better mind the gap: Addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS*. 2010;24:1091–4.
- Stirling M, Rees H, Kasedde S, Hankins C. Introduction: Addressing the vulnerability of young women and girls to stop the HIV epidemic in southern Africa. *AIDS*. 2008;22 Suppl 4:S17–25.
- Lang DL, Salazar LF, Wingood GM, DiClemente RJ, Mikhail I. Associations between recent gender-based violence and pregnancy, sexually transmitted infections, condom use practices, and negotiation of sexual practices among HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:216–21.
- Velasco S. Sexos, género y salud. Teoría y métodos para la práctica clínica. Madrid: Minerva Ediciones; 2009.
- Arcos E, Poblete J, Molina Vega I, Miranda C, Zúñiga Y, Fecci E, et al. Perspectiva de género en la formación de los profesionales de la salud: una tarea pendiente. *Rev Med Chile*. 2007;135:708–17.
- Wilson I, Kaplan S. Physician-patient communication in HIV disease: The importance of patient, physician and visit characteristics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:417–25.
- Rico R, Aldasoro E, Calvo M, Salcedo F, Barandiarán M, Reviriego E, et al. Perspectiva de género en las guías de práctica clínica. Sevilla: SEPAS; 2009.
- Wiener L, Mellins CA, Marhefka S, Battles HB. Disclosure of an HIV diagnosis to children: History, current research, and future directions. *J Dev Behav Pediatr*. 2007;28:155–66.
- Guía de práctica clínica para el abordaje integral del adolescente con infección por el VIH. Ministerio de Sanidad y Política social [consultado 18 Feb 2011]. Disponible en: http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GPC_ADOLESCENTES_VIH_PNS_MSC_def.pdf
- Ross AC, Storer N, O'Riordan MA, Dogra V, McComsey GA. Longitudinal changes in carotid intima-media thickness and cardiovascular risk factors in human immunodeficiency virus-infected children and young adults compared with healthy controls. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:634–8.
- Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, Moye J, Hardin DS, Mulligan K, et al. Total body and spinal bone mineral density across tanner stage in perinatally HIV-infected and uninfected children and youth in PACTG 1045. *AIDS*. 2010;24:687–96.
- Arpadi SM, McMahon DJ, Abrams EJ, Bamji M, Purswani M, Engelson ES, et al. Effect of supplementation with cholecalciferol and calcium on 2-y bone mass accrual in HIV-infected children and adolescents: A randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr*. 2012;95:678–85.
- Koenig LJ, Pals SL, Chandwani S, Hodge K, Abramowitz S, Barnes W, et al. Sexual transmission risk behavior of adolescents with HIV acquired perinatally or through risky behaviors. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;55:380–90.
- Recomendaciones para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS), Grupo de Estudio del Sida (GeSida), Sociedad Española del Ginecología y Obstetricia (SEGO) y Asociación Española de Pediatría (AEP). Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 2007.
- Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia y Ginecología. Control prenatal del embarazo normal (julio 2010). Disponible en: http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF_Control.prenatal.embarazo.pdf [consultado 12 Nov 2012].
- Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, Emmanuel P, Anderson JR, Stone VE, et al. Primary care guidelines for the management of persons infected with human immunodeficiency virus: 2009 update by the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009;49:651–81.
- Panel on Treatment of HIV-Infected Pregnant Women and Prevention of Perinatal Transmission. Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-1-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States. May 24, 2012; p. 1–117. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> [consultado 12 Jun 2012].
- Panel de Expertos de GeSida; Plan Nacional sobre el Sida. Documento de consenso respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el VIH. Enero de 2013. Accesible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docTARGesidaPNS2013Def.pdf> [consultado 6 Feb 2013].
- Miller SA, Santoro N, Lo Y, Howard AA, Arnsten JH, Floris-Moore M, et al. Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women. *Menopause*. 2005;12:348.
- Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, Quinn TC. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med*. 2001;344:720–5.
- Napravnik S, Poole C, Thomas JC, Eron JJ Jr. Gender difference in HIV RNA levels: A meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;31:11–9.
- Cozzi Lepri A, Pezzotti P, Dorrucchi M, Phillips AN, Rezza G. HIV disease progression in 854 women and men infected through injecting drug use and heterosexual sex and followed for up to nine years from seroconversion. *Italian Seroconversion Study*. *BMJ*. 1994;309:1537–42.
- Nicastrì E, Angeletti C, Palmisano L. Gender differences in clinical progression of HIV-1 infected individuals during long-term highly active antiretroviral therapy. *AIDS*. 2005;19:577–83.
- Moore AL, Sabin CA, Johnson MA, Phillips AN. Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment: A cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2002;29:197–202.
- Frisch M, Biggar RJ, Engels EA, Goedert JJ. AIDS-Cancer Match Registry Study Group. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA*. 2001;285:1736–45.
- Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R, Cadranel J, Poizot-Martin I, Rabaud C, et al. Incidence of non-AIDS-defining cancers before and during the highly active antiretroviral therapy era in a cohort of human immunodeficiency virus infected patients. *J Clin Oncol*. 2003;21:3447–53.
- Shiels MS, Cole SR, Kirk GD, Poole C. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2009;52:611–22.
- Robinson WR. Preinvasive and invasive cervical neoplasia in HIV-infected women. En: *UpToDate* 2010. Disponible en: <http://www.uptodate.com> [consultado 12 Feb 2012].
- Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, Lie Y, Levine A, Young M, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. *PLoS One*. 2010;12:e14349.
- Moyle G, Boffito M, Fletcher C, Higgs C, Hay PE, Song IH, et al. Steady-state pharmacokinetics of abacavir in plasma and intracellular carboxy-thiophosphate following administration of abacavir at 600 milligrams once daily and 30 milligrams twice daily in human immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1532–8.
- Pruvost A, Negro E, Theodoro F, Puig J, Levi M, Ayen R, et al. Pilot pharmacokinetic study of human immunodeficiency virus-infected patients receiving tenofovir disoproxil fumarate (TDF): Investigation of systemic and intracellular interactions between TDF and abacavir, lamivudine, or lopinavir-ritonavir. *Antimicrob Agents Chemother*. 2009;53:1937–43.
- La Porte C, Burger D, Gysens I, Sprenger H, Koopmans P. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, factor or fiction. En: *Program and abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy*. 2003. Abstract 10.
- Burger D, van der Heiden I, la Porte C, Van der Ende M, Groeneweld P, Ritcher C, et al. Interpatient variability in the pharmacokinetics of the HIV non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz: The effect of gender, race, and CYP2B6 polymorphism. *Br J Clin Pharmacol*. 2006;61:148–54.
- Kakuda TN, Schöler-Gyüre M, Peeters M, Corbett C, De Smedt G, Woodfall BJ, et al. Pharmacokinetics of etravirine are not affected by sex, age, race, treatment duration or use of efavirenz in HIV-1 infected patients. *AIDS 2008-XVII International AIDS Conference*. Abstract no. TUPE0082.
- Umeh OC, Currier JS, Park JG, Cramer Y, Hermes AE, Fletcher CV. Sex differences in lopinavir and ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. *J Clin Pharmacol*. 2011;51:1665–73.
- Sekar V, Spinosa-Guzman S, Meyvisch P, Stevens T, De Pawan M, Vangeneugden T, et al. Cocktail study to investigate the in-vivo drug interaction potential of darunavir coadministered with low-dose ritonavir (DRV/r; RTV) on cytochrome P450 enzymes 2D6, 2C9 and 2C19. En: *Presented at the 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV (IWCPHIV)*. 2008. Disponible en: [conferences/IWCPHIV/9th/IWCPHIV%202008%20Cocktails%20FINAL.pdf](http://www.iwcp.org/9th/IWCPHIV%202008%20Cocktails%20FINAL.pdf) [consultado 6 Feb 2012].
- Kakuda TN, Sekar V, Vis P, Coate B, Ryan R, De la Rosa G, et al. Intrinsic/extrinsic covariates and darunavir pharmacokinetics in treatment-experienced patients in grace (gender, race and clinical experience). En: *11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy (IWCPHIV)*. 2010. Abstract P 16.
- Hermes A, Fredrick L, Pasley M, Trinh R, Martinez M, Norton M. Efficacy, safety and tolerability of Lopinavir/r in HIV-infected women: results of a meta-analysis of 7 prospective, randomized clinical trials (RCTs) through 48 weeks. En: *1st International workshop on HIV and women from a adolescence through menopause*. 2011 January.
- Da Silva BA, Cohen D, Gibbs S, Marsh T, Grant D, Hairrell J, et al. Impact of gender on response to lopinavir/ritonavir (LPV/r) tablets dosed QD or BID administered with tenofovir disoproxil fumarate (TDF) and emtricitabine (FTC) in antiretroviral (ARV) naïve subjects: results from study M05-730. En: *Program and abstracts of the 17th international AIDS Conference*. 2008. Abstract TUPE0069.

43. Squires K, Jonhson M, Yang R, Uy J, Sheppard L, Absalon J, et al. Comparative gender analysis of the efficacy and safety of atazanavir/ritonavir and lopinavir/ritonavir at 96 weeks in the CASTLE study. *J Antimicrob Chemother.* 2011;66:363–70.
44. Clotet B, Bellos N, Molina JM, Cooper D, Goffard JC, Lazzarin A, et al. Efficacy and safety of darunavir-ritonavir at week 48 in treatment experienced patients with HIV-1 infection in POWER 1 and 2: A pooled subgroup analysis of data from two randomized trials. *Lancet.* 2007;369:1169–78.
45. Fourie J, Flamm J, Rodriguez French A, Killby D, Van Baelen B, Sekar V, et al. ARTEMIS: Week 96 safety and efficacy of darunavir/r by gender, age and race. En: Poster presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention. 2009.
46. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, Flanigen T, Sánchez J, Grinsztejn B, et al. Efficacy and safety of EFV with either co-formulated 3TC/ZDV or FTC/TDF for initial treatment of HIV-1-infected men and women in diverse multinational settings: ACTG PEARLS Study. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011. Abstract 149LB.
47. Smith K, Tierney C, Daara E, Mollan K, Budhathoki C, Sax P, et al. Association of Race/Ethnicity and Sex on Outcomes in ACTG Study A5202. En: Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2011. Abstract 536.
48. Soon GG, Min M, Struble KA, Chan-Tack KM, Hammerstrom T, Qi K, et al. Meta-analysis of gender differences inefficacy outcomes for HIV-positive subjects in randomized controlled clinical trials of antiretroviral therapy (2000-2008). *AIDS Patient Care STDS.* 2012;26:444–53.
49. Kwakwa H, Spencer D, Evans C, Garner W, Walker I, Temme L. Gender differences in virologic outcomes in a meta-analysis of randomized controlled clinical trials in HIV-1 infected patients on antiretroviral therapy—women 28% less likely to achieve <50 cp/ml. XIX IAC, July 22–27, 2012. Washington DC. Poster THPE041.
50. Patel J, Livak B, Cole J, Vibhakari S, Max B, Smith KY. Efficacy and use of PI vs EFV in treatment naïves HIV+ men and women. ICAAC. 2012. Abstract H-883. 156 bis.
51. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG, Peeples L, Powderly WG, Klingman KL, et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *New Engl J Med.* 2008;358:2095–106.
52. Squires K, Bekker L, Eron J, Cheng B, Rockstroh J, Marquez F, et al. Safety, tolerability and efficacy of raltegravir in a diverse cohort of HIV-infected patients (pts): 48-week results from the REALMRK study. ICAAC 2011. 17–20 September 2011. Chicago. Abstract n.º H2-789.
53. Hodder S, Martorell C, Feinberg J, Kumar P, Walmsley S, et al. Effects of adherence and baseline viral load on virologic response, with resistance dyslipidemia/lipodystrophy and bone mineral density analyses, among women compared to men in the phase III week 96 ECHO and THRIVE trials. IDSA San Diego 17–21 Oct 2012. Poster 1352.
54. Squires K, Young B, Santiago L, Dretler R, Walmsley S, Zaho H, et al. Gender stratification analysis of HIV-1 infected patients receiving atazanavir compared to ATV/ritonavir each in combination with abacavir/lamivudine after initial suppression with ABC/3TC+ATV/RTV through 144 weeks on therapy. ICAAC. 2012. Abstract H-882.
55. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Catagna A, Treccarichi EM, Antinori A, Gatti F, et al. Insights into reasons for discontinuation according to year of starting first regimen of highly active antiretroviral therapy in a cohort of antiretroviral-naïve patients. *HIV Med.* 2009;11:114–20.
56. Osler M, Stead D, Rebe K, Boule A, Meintjes G. Severe hyperlactemia complicating ART with stavudine first-line therapy in South Africa: Incidence, risk factors and outcomes. En: 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2007. Abstract 792.
57. Huffam S, Srasuebkul P, Zhou J, Calmy A, Saphon V, Kaldor J, et al. Experience using AZT and d4T in TAHOD patients: treatment duration and AZT-related anemia. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Los Angeles. February 25–28 2007. Abstract 797.
58. Ficha técnica de Viramune [consultado 4 Mar 2011]. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/>
59. Smith CJ, Sabin CA, Youle MA, Lampe FC, Bhagani S, Madge S, et al. Response to efavirenz containing regimens in previously antiretroviral naïve HIV-positive patients: The role of gender. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:62–7.
60. Meier A, Chang J, Chan E, Pollard RB, Sidhu HK, Kulkarni S, et al. Sex differences in the toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nat Med.* 2009;15:955–9.
61. Currier JS, Taylor A, Boyd F, Dezii CM, Kawabata H, Burtcel B, et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2003;33:506–12.
62. Sobieszcyk M, Hoover DR, Anastos K, Mulligan K, Tan T, Shi Q, et al. Prevalence and predictors of metabolic syndrome among HIV-infected and HIV-uninfected women in the Women's Interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2008;48:272–80.
63. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D, Yin M, Ryan R, De la Rosa G, et al. Sex-based outcomes of darunavir-ritonavir therapy. A single-group trial. *Ann Intern Med.* 2010;153:349–57.
64. Currier J, Martorell C, Osiyemi O, Yin M, Ryan R, De la Rosa G, et al. Effects of darunavir/ritonavir based therapy on metabolic and anthropometric parameters in women and men over 48 weeks. *AIDS Patient Care STDS.* 2011;25:333–40.
65. Yin M, Shi Q, Hoover D, Anastos K, Sharma A, Young M, et al. Fracture rates are not increased in younger HIV+ women. En: 17th CROI. 2010 February. Abstract 130.
66. Yin M, Ferris D, McMahon D, Laurence J, Eisenberg H, Cremers S, et al. Determinants of low bone density in postmenopausal HIV+ women. En: 16th CROI. 2009 February. Abstract 758.
67. Yin MT, Cremers S, Lu D, Shane E, Gao W, McMahon D, et al. Short term bone loss in HIV infected premenopausal women. 15th CROI. Boston, Massachusetts, Abstract 965.
68. Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: A systematic review. *AIDS.* 2009;23 Suppl 1:S55–67.
69. Heikinheimo O, Lahteenmaki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update.* 2009;15:165–76.
70. El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008;13:123–32.
71. Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Flanigen T, Sánchez J, Grinsztejn B, et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol.* 2005;161:881–90.
72. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, Hutman HW, McDonough M, Lamson M, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002;29:471–7.
73. Anderson MS, Wenning LA, Moreau A, Kost IT, Bieberdorf FA, Stone JA, et al. Effect of Raltegravir (RAL) on the Pharmacokinetics (PK) of Oral Contraceptives ICAAC; 2007 September, 17–20; Chicago. 2007. Presentation Number: A-1425.
74. Zhang J, Chung E, Eley T, Yones C, Persson A, Xu X, et al. Effect of Atazanavir/Ritonavir on the Pharmacokinetics of Ethinyl Estradiol and 17-Deacetyl Norgestimate in Healthy Female Subjects Keywords: atazanavir, drug-drug interaction, HIV ICAAC; 2007 September, 17–20, 2007; Chicago. 2007. Presentation Number: A-1415.
75. Nanda K, Amaral E, Hays M, Viscola MA, Mehta N, Bahamondes L, et al. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril.* 2008;90:965–71.
76. Public Health Service Task Force. Recommendations for use of antiretroviral drugs in pregnant HIV-1-infected women for maternal health and interventions to reduce perinatal HIV transmission in the United States (May 24, 2012) [consultado 14 Dic 2012]. Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>
77. Polo R, Iribarren JA, Gonzalez Tomé I, Muñoz Gállego E (coordinadores). Recomendaciones de la Secretaría del PNS, el GeSIDA, la SEGO y la AEP para el seguimiento de la infección por el VIH con relación a la reproducción, el embarazo y la prevención de la transmisión vertical (marzo 2013). Disponible en: <http://www.mssi.gob.es/ciudadanos/enfInfecciones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocEmbarazoMarzo2013.pdf> [consultado 8 Mar 2013].
78. Goldmeier D, Kocsis A, Wasserman M. Sexual dysfunction in women with HIV. *Sex Transm Infect.* 2005;81:284.
79. Grov C, Golub SA, Parsons JT, Brennan M, Karpiak SE. Loneliness and HIV-related stigma explain depression among older HIV-positive adults. *AIDS Care.* 2010;16:1–10.
80. Mello VA, Segurado AA, Malbergier A. Depression in women living with HIV: Clinical and psychosocial correlates. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13:193–9.
81. Wagner AC, Hart TA, Mohammed S, Ivanova E, Wong J, Loutfy MR. Correlates of HIV stigma in HIV-positive women. *Arch Womens Ment Health.* 2010;13:207–14.
82. Naciones Unidas (1993). Declaración sobre la eliminación de la violencia contra la mujer. Asamblea General. 85.ª sesión plenaria. 20 de Dic de 1993. Disponible en: <http://daccess-ddsny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N94/095/08/PDF/N9409508.pdf> [consultado 7 Abr 2011].
83. ONUSIDA (2010). La agenda para la acción acelerada de los países para abordar la problemática de las mujeres, las niñas, la igualdad de género y el VIH. Disponible en: http://data.unaids.org/pub/Report/2010/jc1794_action_framework_gender_equality_es.pdf [consultado 7 Abr 2011].
84. World Health Organization (2009). Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. Disponible en: http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563857_eng.pdf [consultado 7 Abr 2011].
85. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 2003. Informe mundial sobre la violencia y la salud. Disponible en: <http://www.paho.org/spanish/dd/pub/violencia.2003.htm> [consultado 27 Mar 2011].
86. Ministerio de Sanidad y Consumo (2008). Recomendaciones de la SPNS/GESIDA/AEP/CEEISCAT sobre la profilaxis post-exposición frente al VIH, VHB y VHC en adultos y niños. Disponible en: <http://www.mspss.es/ciudadanos/enfInfecciones/enfTransmisibles/sida/docs/PPE.14-01-08.pdf> [consultado 26 Nov 2012].
87. Organización Mundial de la Salud (2001). Violence against women and HIV/AIDS: setting the research agenda. Organización Mundial de la Salud, 2001. Disponible en: <http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO.FCH.GWH.01.08.pdf> [consultado 27 Mar 2011].
88. Siemienuk RA, Krentz HB, Gish JA, Gill MJ. Domestic violence screening: Prevalence and outcomes in Canadian HIV population. *AIDS Patient Care STDS.* 2010.
89. World Health Organization. International Classification of Diseases (CIE-10) [consultado Jun 2011]. Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/>