

**Documento de consenso de la Secretaría del Plan
Nacional sobre el Sida /GESIDA sobre la Asistencia en
el ámbito sanitario a las mujeres con infección por el
VIH
Febrero 2012**

**Panel de expertas y expertos del
Plan nacional sobre el Sida y de GESIDA**



COORDINADORAS

Rosa Polo Rodríguez¹. Especialista en Medicina Interna. Jefa del Área Asistencial y de Investigación. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSSSI. Madrid.

Concepción Amador Prous². Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Marina Baixa. Villajoyosa. Alicante.

REDACTORES/AS (Por orden alfabético)

Elisabet Deig Comerma¹. Especialista en Medicina Interna. Unidad de VIH. Hospital General de Granollers.

Carmina R. Fumaz¹. Psicóloga clínica. Hospital de día de VIH. Fundación Lucha contra el Sida-Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Badalona, Barcelona.

M^a José Galindo Puerto¹. Especialista en Medicina Interna. Consulta de VIH. Hospital Clínico Universitario. Valencia.

Inmaculada Gisbert Civera¹. Psicóloga y Master en Salud Pública. Área Asistencial y de Investigación. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSSSI. Madrid.

Ana Koerting de Castro¹. Psicóloga clínica. Área de Prevención. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. MSPSI. Madrid.

Dolores Merino Muñoz². Especialista en Medicina Interna. Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

Celia Miralles Álvarez¹. Especialista en Medicina Interna. Consulta de VIH. Hospital Xeral de Vigo.

Eloy Muñoz Gállico¹. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

Esmeralda Núñez Cuadros¹. Especialista en Pediatría. Hospital Materno-Infantil Carlos Haya. Málaga.

Carme Ollé Rodríguez¹. Especialista en Obstetricia y Ginecología. Centro de Atención a la Salud Sexual y Reproductiva Drassanes. Hospital del Mar. Barcelona.

M^a Jesús Pérez Elías². Especialista en Microbiología Clínica. Enfermedades Infecciosas, área de VIH. Hospital Ramón y Cajal. IRyCIS.

Eulalia Valencia Ortega². Especialista en Medicina Interna. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Unidad de VIH. Hospital Carlos III. Madrid.

¹ Miembros propuestos por la SPNS

² Miembros propuestos por GESIDA

Agradecimiento

La Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida y la Junta Directiva de GESIDA agradecen las aportaciones y opiniones de Jaime Locutura, Ángel Burgos, Luis Herrero y Manuel Cotarelo que han contribuido a mejorar la redacción y enriquecer el contenido del documento.

Nota

Alguna de las recomendaciones terapéuticas indicadas en este documento no están aprobadas en ficha técnica, pero el Panel las recomienda en función de los datos publicados al respecto. Cada facultativo prescriptor debe conocer las condiciones para la prescripción de medicamentos cuando se utilizan en indicaciones distintas a las autorizadas (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales)".

ABREVIATURAS

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
AN	Inhibidores transcriptasa inversa análogos nucleósido o nucleótido
APV	Amprenavir
ARV	Antirretroviral
ATV	Atazanavir
AUC	Área bajo la curva
BID	Pauta de tratamiento administrada dos veces al día
CIN	Neoplasia intraepitelial cervical
CORIS	Cohorte de la Red Española de Investigación en sida
CVP	Carga viral plasmática
d4T	Estavudina
ddl	Didanosina
DEXA	Densitometría ósea
DMO	Densidad mineral ósea
DRV	Darunavir
ECDC	European Centre for disease prevention and control
EFV	Efavirenz
EMA	European Medicines Agency
ENF	Enfuvirtida
ENSS	Estrategia Nacional de Salud Sexual
ETR	Etravirina
ETS	Enfermedades de transmisión sexual
FAR	Fármacos antirretrovirales

FPV	Fosamprenavir
FSH	Hormona foliculoestimulante
FTC	Emtricitabina
IDV	Indinavir
IF	Inhibidores de la fusión
IIInt	Inhibidores de la integrasa
IP	Inhibidores de la proteasa
IP/r	Inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir
IST	Interrupción estructurada del tratamiento
ITT	Análisis por intención de tratamiento
IU	Inhibidores de la unión al receptor CCR5
LPV	Lopinavir
LH	Hormona luteinizante
MBSR	Mindfulness based stress reduction
MVC	Maraviroc
NFV	Nelfinavir
NN	Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos
NVP	Nevirapina
OMS	Organización Mundial de la Salud
ONUSIDA	Programa conjunto de Naciones Unidas para el VIH y sida
OT	Análisis “en tratamiento”
QD	Fármaco o pauta de tratamiento administrada una vez al día
RHS	Reacción de hipersensibilidad
RAL	Raltegravir
RTV	Ritonavir

VDRL	Venereal Disease Research Laboratory
SEGO	Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia
SQV	Saquinavir
TAR	Tratamiento antirretroviral
TARGA	Tratamiento antirretroviral de alta eficacia
TDF	Tenofovir DF
TLOVR	Tiempo hasta la pérdida de la eficacia virológica
TNDS	Tumores no definitorios de sida
TPV	Tipranavir
UDI/ UDVP	Usuario/a de drogas intravenosas Usuario/a de drogas por vía parenteral
VPH/HPV	Virus del papiloma humano
WIHS	Women's Interagency HIV Study
ZDV, AZT	Zidovudina

INDICE

1. Alcance y objetivos.....	7
2. Introducción.....	8
3. Metodología.....	10
4. La práctica clínica desde la perspectiva de género.....	13
5. Situación epidemiológica.....	21
6. El ciclo vital de las mujeres y el VIH.....	28
6.1. Adolescencia.....	28
6.2. Salud Reproductiva: Embarazo y contracepción.....	38
6.3. Climaterio	44
7. Evolución de la infección por el VIH en las mujeres.....	53
8. Neoplasias.....	57
9. TAR en las mujeres	
9.1. Introducción.....	69
9.2. Datos farmacocinéticos.....	71
9.3. Eficacia del TAR.....	80
9.4. Toxicidad.....	83
9.5. Adherencia.....	88
9.6. Interacciones específicas con la anticoncepción hormonal.....	97
9.7. TAR durante el embarazo.....	102
10. Salud sexual y emocional en las mujeres con infección por VIH	
10.1. Aspectos afectivo-sexuales.....	113
10.2. Disfunciones sexuales e ITS.....	119
10.3. Salud emocional.....	125
11. Violencia contra las mujeres en el ámbito de la infección por VIH.....	133

1. ALCANCES Y OBJETIVOS DEL DOCUMENTO

El presente documento de recomendaciones tiene como objetivo hacer una revisión de la evidencia científica sobre la atención a las mujeres con infección por el VIH en todos sus aspectos con el fin de poner al servicio de profesionales que trabajan en el ámbito clínico esta información. Se han emitido recomendaciones para abordar aquellos aspectos relacionados con la práctica clínica en cada una de las etapas del ciclo vital de la mujer con el fin de brindar una atención diferenciada entre mujeres y hombres en las situaciones en las que sea necesario y de esta manera, evitar sesgos de género en la atención.

El documento va dirigido a todos aquellos profesionales que trabajan en la práctica clínica en el ámbito del VIH.

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.

2. INTRODUCCIÓN

Los datos del informe de ONUSIDA de 2010 reflejan que el 52% del total de las personas que viven en el mundo con infección por el VIH son mujeres. (1). A pesar de estas cifras, las mujeres no han estado suficientemente representadas en los ensayos clínicos. En 1993 la FDA obligó a que se contase con su participación, pero aún así, en la actualidad sólo constituyen entre un 12 y un 23 % de la población estudiada (2).

Una de las características diferenciales de la infección en mujeres con respecto a los hombres es la mayor vulnerabilidad que éstas presentan. Las mujeres están sometidas a situaciones de discriminación, violaciones, violencia de género y falta de reconocimiento de derechos fundamentales. Es habitual que ellas carguen con la responsabilidad del cuidado de las personas enfermas de su entorno familiar lo que aumenta su vulnerabilidad y más aún en condiciones de pobreza. Todo ello implica una mayor necesidad de programas de prevención, atención y apoyo que tengan en cuenta estas situaciones. (3,4)

Desde hace años se conoce que la transmisión sexual de la infección por el VIH se produce más eficazmente del hombre a la mujer que a la inversa y que en las mujeres presenta aspectos diferenciales específicos que no están adecuadamente estudiados. Estas diferencias se observan entre otros, en la historia natural de la enfermedad, en los niveles de la carga viral del VIH y de los linfocitos CD4 y en la respuesta inmunológica a los fármacos antirretrovirales. (5,6)

Los datos de seguridad y toxicidad de los antirretrovirales conocidos en los varones son los que se han aplicado a las mujeres. Sin embargo, existe evidencia científica sobre la presencia de diferencias en los perfiles farmacocinéticos en función del sexo, como son las diferencias en las concentraciones plasmáticas, en los metabolitos intracelulares y en el volumen de distribución cuya trascendencia clínica no está determinada. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de monitorización de los fármacos para prevenir y manejar los efectos adversos y de conocer si existe algún régimen terapéutico más adecuado y si se puede recomendar una dosificación óptima. (7)

En este sentido, también se observan diferencias en los efectos adversos; en comparación con los hombres, en las mujeres son más numerosos los casos de acidosis láctica con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, hay una mayor frecuencia de rash y hepatotoxicidad con nevirapina y de lipodistrofia, particularmente la acumulación de la grasa abdominal. (8)

Considerando otras cuestiones específicas de las mujeres como es el ciclo menstrual, el VIH parece tener un escaso impacto en él, aunque se han observado cambios en los niveles de linfocitos CD4 ligados a una menopausia precoz (9). Con respecto a los FAR y a la utilización de anticonceptivos es necesario considerar que con frecuencia se usan pautas no siempre bien controladas sin tener en cuenta las posibles interacciones. (10)

La patología ginecológica, con el incremento de las neoplasias asociadas o no a la infección por el VIH así como todos los aspectos relacionados con el embarazo y la transmisión materno fetal, son cuestiones que precisan un abordaje específico. (11)

Las comorbilidades, enfermedad cardiovascular y ósea, se hacen más evidentes después de la aparición de la menopausia y probablemente no existe suficiente evidencia para seleccionar un régimen antirretroviral más tolerable para las mujeres (12).

En cuanto a la adherencia a las pautas habituales de tratamiento, se han observado peores resultados en mujeres no siempre relacionados con un incremento de efectos secundarios (13). No se deben olvidar los factores socioculturales en las mujeres infectadas; la depresión, los antecedentes de abusos, la mayor autoestigmatización entre otros, que pueden influir negativamente en la menor adherencia y, en ocasiones, limitar su acceso al sistema de salud.

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.

3. METODOLOGÍA

Para la elaboración de este documento se constituyó un grupo de expertos y expertas designados por la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida y la Junta Directiva de GESIDA en octubre de 2010 siendo el rol de las dos instituciones de coordinación.

Este grupo está compuesto por especialistas de medicina interna con experiencia en el ámbito del VIH, especialistas en ginecología y obstetricia, pediatras y psicólogas y dos miembros del panel que actúan como coordinadoras. Cada miembro del panel ha emitido un informe de conflicto de intereses depositado en la SPNS. Todos ellos han aceptado participar de forma voluntaria y altruista.

Cada redactor/a realiza una revisión de la evidencia científica (última revisión septiembre 2011) disponible de cada uno de los aspectos que se incluyen en el documento y, con ella, escribe su capítulo que es revisado por todo el panel. Posteriormente, el documento se discute y consensúa en una reunión de las coordinadoras y redactores/as y se somete a la revisión externo exponiéndose 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 pueda sugerir matices o cambios que el Panel valorará su inclusión.

La clasificación de la fuerza y 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 EE.UU.

Fuerza de la recomendación

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

Calidad de la recomendación

I: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo clínico aleatorizado

II: Evidencia procedente de al menos 1 ensayo no aleatorizado, bien diseñado, o bien de estudios de cohortes, o de estudios analíticos de casos y controles (preferiblemente de más de 1 centro), o de series temporales, o de

resultados concluyentes obtenidos en estudios experimentales no controlados.

III: Evidencia de opiniones de expertos/as, basadas en la experiencia clínica o en estudios descriptivos.

Cabe resaltar que para la elaboración de algunos de los capítulos se ha necesitado realizar una revisión del tema de carácter conceptual y, para ello se han utilizado otro tipo de documentos como libros o artículos no basados en estudios sino en revisiones de la literatura así como estudios cualitativos. Dada la clasificación de los niveles de evidencia arriba expuesta, este tipo de documentos no estarían contemplados o entrarían dentro de la calidad III de la clasificación como opinión de expertos/as. En este sentido, se quiere mencionar que para la elaboración de esos capítulos el uso de estos documentos se ha considerado necesario con el fin de conceptualizar no pudiéndose construir la evidencia científica, con ensayos clínicos al no ser conceptos meramente clínicos y no por ello perdiendo fuerza ni calidad su recomendación.

Para la realización de los capítulos se ha realizado 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 menopáusica", "salud sexual", "sexualidad", "conducta sexual", "infección por el VIH", "sida", "Personas VIH positivas", "PVVIH", "psicosexual", "atención médica", "calidad de vida", "prevención positiva", "servicios de salud" y "ámbito hospitalario", "tumores no defintorios 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" "sexual violence".

Las revistas consultadas han sido todas aquellas relacionadas con la infección por el VIH, mujeres, salud sexual y reproductiva, oncología, ginecología, pediatría y salud mental que vienen 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 sexual.

Está prevista la actualización del presente documento con carácter anual siendo cada uno de los autores responsable de realizar su capítulo.

Por último, se recomienda tener en cuenta de manera general los indicadores de calidad asistencial elaborados por GESIDA para la atención de personas infectadas por el VIH/sida publicadas en 2010³ así como se realiza una propuesta de indicadores para medir de manera más concreta la implementación de estas recomendaciones que se adjuntan en el Anexo I con la intención de recoger esta información anualmente.

³ <http://www.gesida.seimc.org/pcientifica/fuentes/DcyRc/gesidadcyrc2010-IndicadoresGesida.pdf>

4. LA PRÁCTICA CLÍNICA DESDE LA PERSPECTIVA DE GÉNERO

La Organización Mundial de la Salud define la salud como el estado de completo bienestar físico, mental y social y no solamente como la ausencia de afecciones o enfermedades. Partir de esta definición implica asumir que la salud es un proceso complejo en el que intervienen factores biológicos, sociales, ambientales y los relacionados con los servicios sanitarios.

El hecho de ser hombre o mujer conlleva unas diferencias a nivel biológico que tienen influencias en la salud. Sobre estas diferencias biológicas se construyen normas, valores, actitudes y comportamientos que van definiendo la identidad y los estereotipos de género. Estas diferencias de carácter social y cultural influyen en los patrones de salud y enfermedad y generan desigualdades.

El género es la categoría de análisis que nos permite comprender estos procesos de desigualdad entre hombres y mujeres y tiene un papel muy importante en la salud porque relaciona todos los aspectos mencionados en la definición de la OMS y, por ello, se utiliza para describir y analizar las características de hombres y mujeres que están basadas en factores sociales. (14)

Un sistema de salud centrado en pacientes y que tiene como uno de sus principios la equidad debería partir de la idea de que, aunque es un derecho, la igualdad en la oferta de servicios no asegura la equidad en el acceso ni la efectividad de los mismos en toda la población por igual. Por ello, es necesario poner en marcha acciones para pasar de la igualdad a la equidad y atender las diferentes necesidades que presentan hombres y mujeres desde el sistema sanitario (15).

En este sentido, la práctica clínica es una oportunidad privilegiada para incidir en los determinantes de salud a nivel individual pero, al mismo tiempo, es altamente sensible a actuaciones sesgadas por los estereotipos de género en los que aún hoy hay profesionales inmersos, (14) entendiéndose como estereotipos de género los modos de actuación considerados correctos e imputables a un rol determinado en una sociedad y en un momento dado conformando así los patrones de conducta asignados socialmente a mujeres y a hombres.

En el ámbito de la atención sanitaria a pacientes con infección por el VIH, la experiencia en la práctica clínica ha puesto de manifiesto la mayor vulnerabilidad

(16), tanto biológica como social, que tienen las mujeres de infectarse así como las diferentes necesidades, las diferencias en el tratamiento, en la adherencia, en la experiencia del dolor y en el uso de analgésicos que deben ser abordadas en la consulta y que son objeto de este documento.

Mucho se ha hablado de la incorporación de la perspectiva de género en los programas de salud con el fin de eliminar los estereotipos y de atender las diferentes necesidades de mujeres y hombres. En ocasiones se ha llegado a asemejar el concepto de género con mujer y se ha entendido que la incorporación de la perspectiva de género era trabajar con mujeres, pero poco se conoce de la incorporación efectiva de la perspectiva de género en la práctica clínica y de las recomendaciones concretas que se le puede brindar a los y las profesionales que realizan la atención sanitaria para lograrlo. Por ello, en el presente capítulo se pretende identificar los aspectos que determinan o facilitan la aplicación de la perspectiva de género así como realizar recomendaciones para ello.

4.1. Modelos de atención sanitaria y su relación con el género

En las últimas décadas desde los movimientos de mujeres y desde la publicación del Informe europeo de la OMS en 1990, el modelo biomédico (17) ha sido criticado por sus sesgos de género y se ha propuesto el uso del modelo biopsicosocial para la asistencia sanitaria. Se entiende por sesgo de género “el planteamiento erróneo de la igualdad o de diferencias entre hombres y mujeres, en cuanto a su naturaleza, a sus comportamientos y/o a sus razonamientos, el cual puede generar una conducta desigual en los servicios sanitarios, incluida la investigación y que es discriminatorio para un sexo respecto al otro”. Existen dos vías a través de las cuales los servicios de salud y la investigación pueden producir sesgos de género: por un lado, cuando se asume que la situación de salud de las mujeres y los hombres y sus riesgos son similares cuando pueden no serlo y, por otro, estableciendo diferencias cuando realmente son similares, todo ello sin haberse investigado lo suficientemente en mujeres. (18).

Algunas autoras han relacionado el sesgo de género en la atención sanitaria con la falta de investigación en morbilidad diferencial y con la visión androcéntrica en la práctica clínica que se basa en tomar al hombre como norma para la atención tanto de hombres como mujeres. Esta visión centrada sólo en el hombre ha producido sesgos en el momento del diagnóstico, en los métodos de exploración, en la valoración de la normalidad en los análisis clínicos, y en la aplicación de terapias

sin ninguna diferenciación por sexo, ni en dosis, ni en la vía administrada (19). El concepto de morbilidad diferencial se define como el conjunto de enfermedades, motivos de consulta o factores de riesgo que merecen una atención específica hacia las mujeres, porque son problemas que atañen exclusivamente la salud femenina o porque son más frecuentes en las mujeres. (20)

El modelo psicosocial integra las tres esferas: biológica, social y psíquica y estimula el conocimiento más integral de cada paciente y su entorno, reconoce el papel central que tiene la relación terapéutica en la evolución del proceso de atención, optimiza el trabajo en equipo e incorpora al profesional de salud como una pieza más del sistema que también debe ser cuidada (17)

El principal aporte al concepto de género en salud viene desde las teorías feministas proponiendo el análisis de cómo las personas viven y enferman bajo los significados de su sexo, significados explicados por el género. Desde estas teorías se entiende el proceso de salud-enfermedad como un proceso biológico y como expresión de los conflictos por la posición social asignada a ser mujer u hombre, los roles de cada sexo y la identidad sexual. (17) En este sentido, el modelo que más probabilidades tiene de incluir la perspectiva de género, si tiene en cuenta esta variable, sería el modelo biopsicosocial frente al biomédico ya que toma en consideración los aspectos sociales y el conocimiento más integral de cada paciente.

Algunos estudios analizan los efectos de la puesta en marcha de un modelo centrado en pacientes y concluyen que se asocia a mejores resultados en salud, mayor satisfacción de los mismos, mejor adherencia y mejor comunicación entre médico/a y paciente. (21) Otros estudios señalan que las profesionales de la salud del sexo femenino tienen actitudes más centradas en el/la paciente que los del sexo masculino. (22,23). En este sentido, un estudio (21) realizado en Estados Unidos en el que se grabó a estudiantes de tercer año atendiendo a pacientes obtuvo como resultados que cuando a los estudiantes se les enviaban mensajes en los que se les recomendaba tener una actitud más centrada en el/la paciente éstos/as lo seguían y tenían un trato más cálido con ellos y ellas y, cuando se producía el cambio, los estudiantes hombres valoraban la atención brindada como más competente y, por el contrario, las estudiantes mujeres la consideraban como una habilidad de comunicación intrínseca en ellas. El estudio sugiere que esta diferente percepción puede estar influenciada por los estereotipos de género.

Un estudio realizado en Holanda para desarrollar una escala de medición de la sensibilidad de género en medicina concluye, entre otros resultados, que la atención centrada en el/la paciente y la sensibilidad de género están relacionadas porque ambas están basadas en el modelo biopsicosocial y en la actitud igualitaria hacia los y las pacientes, sin embargo, advierten que este tipo de atención es necesaria pero no suficiente para la incorporación de la perspectiva de género en la atención sanitaria. (24)

Se puede concluir que el análisis de género es importante porque:

- Analiza la existencia de estereotipos sociales de género que presuponen una conducta y unas actitudes a hombres y mujeres y pueden dar lugar a posibles sesgos en la atención sanitaria como por ejemplo, la posible tendencia a dar menos importancia a los síntomas de las mujeres produciendo sesgos de menor esfuerzo terapéutico. Un ejemplo de esto es un estudio(25) que analiza el sesgo en el esfuerzo terapéutico en España valorando el sesgo de género en la utilización de los servicios hospitalarios, en la aplicación de procedimientos terapéuticos, en la demora y espera de la asistencia sanitaria y en la prescripción y consumo de psicotrópicos. El estudio concluyó que hay una falta de información para valorar la existencia de sesgo terapéutico pero que el enfoque de género aporta información teórica útil para el estudio de la variabilidad en la práctica médica. Señala la actitud y la práctica del personal médico como uno de los factores clave que llevan a las mujeres a continuar buscando ayuda y al exceso en el consumo de medicamentos.
- Se produce diferente acercamiento a los servicios sanitarios por parte de mujeres y hombres que siguen el modelo de roles de género tradicional. En este sentido los datos demuestran que las mujeres acuden con mayor frecuencia y antes a los servicios generales y reportan más aspectos psicosociales y, por el contrario, los hombres acuden más a urgencias y a los servicios hospitalarios.
- Los estilos y las actitudes ante la vida están condicionados por la influencia de los estereotipos de género y ello puede influir en el desarrollo de diferentes enfermedades como las relacionadas con el cuerpo por el ideal de feminidad en las mujeres.

4.2. Elementos que influyen en la atención clínica desde un modelo psicosocial con enfoque de género.

Los principales elementos que influyen en la atención clínica son: pacientes y profesionales sanitarios. Con respecto al paciente, en las recomendaciones para la práctica clínica con enfoque de género elaboradas por el Observatorio de Salud de la Mujeres del MSPS (14) se identifican dos tipos de demanda del o la paciente: la demanda biomédica explícita, es decir, los síntomas y dolencias que comunica al profesional y, por otro lado, la demanda psicosocial que en la mayoría de los casos es implícita y no se expresa directamente.

En relación al profesional sanitario, son varios los aspectos que según la literatura influyen en la incorporación de la perspectiva de género que se detallan a continuación:

4.2.1. Formación de profesionales sanitarios.

Diversos estudios hablan de la necesidad de incluir la perspectiva de género en la formación de profesionales para lograr un cambio real (26).

4.2.2. Relación que se establece entre profesional y paciente.

La comunicación personal médico-paciente es fundamental para el proceso de atención y es la principal herramienta para conseguir la información necesaria para el diagnóstico y la decisión de tratamiento.

Algunos estudios analizan dentro de esta relación personal médico-paciente la influencia del sexo de ambos y la influencia de los estereotipos de género. En una revisión (27) sobre el impacto del sexo de la díada⁴ en la comunicación personal médico-paciente se encontraron estudios en los que se observaba que cuando la profesional es mujer tiende a implicar más a los y las pacientes en la toma de decisiones y recoge más información sobre aspectos psicológicos. En cambio, los profesionales hombres utilizaban más jerga médica y se centraban más en cuestiones clínicas. Algunos estudios concluyen que el estilo de comunicación de las profesionales mujeres centrado en los y las pacientes contribuye a obtener

⁴ Díada es el término acuñado por el sociólogo alemán Georg Simmel en su investigación sobre los grupos sociales pequeños para referirse a los grupos sociales formados por dos personas en los que la interacción social es mucho más intensa que en los grupos más numerosos, ya que en una relación uno a uno no existe una tercera persona con la que se deba competir por la atención del otro.

mejores resultados en salud y conlleva un menor gasto sanitario. En esta misma revisión se encontraron estudios que concluían que cuando el médico es hombre y el paciente también se produce con mayor probabilidad una comunicación más amistosa y una relación relativamente igualitaria y, se encontró un patrón de atención biopsicosocial más frecuente en esta combinación que cuando la médica es mujer y la paciente también, aunque se encontraron diferencias entre países.

En el caso del médico hombre y la paciente mujer, se encontró que la atención estuvo menos centrada en la paciente y que se invertía gran parte del tiempo hablando de pruebas y exámenes físicos. Este tipo de relación llevaba a una conducta más intervencionista por parte del profesional y a una menor discusión sobre el autocuidado.

Por último, la comunicación entre médico mujer y paciente hombre fue la que tuvo un tono menos cordial y en la que hubo más tensión en la negociación y donde se produjo un conflicto de género (relación de poder).

Respecto al ámbito del VIH, se encontró un estudio que analizaba la comunicación personal médico-paciente mediante una encuesta que fue pasada a médicos/as y pacientes que concluye que el sexo y la orientación sexual de los profesionales estaba relacionada con una mejor comunicación; las profesionales mujeres y hombres homosexuales fueron valorados por los y las pacientes como los que mejor establecían la comunicación con ellos/as (28)

4.2.3. Guías de práctica clínica con perspectiva de género.

Otro aspecto a valorar es la incorporación de la perspectiva de género en las guías de práctica clínica. En los Países Bajos se realizó un análisis (29) que evaluaba a una institución que realiza guías de práctica clínica. Se encontraron las siguientes barreras para la incorporación de la perspectiva de género: criticaron el hecho de tener que diferenciar por sexo entre pacientes, para ellos las recomendaciones se realizan de manera general para todos los y las pacientes, independientemente de su sexo. Otra barrera fue la falta de sensibilidad de género encontrada en los grupos que suponía la no identificación de diferencias ni por sexo ni por género. Y, por último, la falta de formación para identificar estos factores diferenciales.

En el congreso de la Sociedad Española de Salud Pública y Administración sanitaria de 2009 se presentó una propuesta para incorporar la perspectiva de género en las guías de práctica clínica elaborada por un grupo de trabajo del País

Vasco procedente del Departamento de Sanidad y de la Universidad del País Vasco. La propuesta consistía en ir identificando los siguientes sesgos en cada uno de los pasos durante la elaboración de la guía: información (la disponibilidad de datos desagregados por sexo y de estudios que incluyan también a mujeres), en el alcance y objetivos de la guía, investigación en la revisión bibliográfica, y la atención en las recomendaciones. Concluyen que es necesario que las personas que participan en el grupo de trabajo asuman la importancia de incorporar la perspectiva de género y que será necesario mejorar la formación del grupo en relación a este tema. (30)

En relación a las barreras que se pueden encontrar a la hora de incorporar la perspectiva de género reflejadas en la literatura, un estudio (31) llevado a cabo en Holanda, identificó como las más importantes la débil sensibilidad y conocimiento sobre la diversidad del personal sanitario, los problemas de comunicación entre pacientes y profesionales y, por último, las dificultades relacionadas con la organización como la falta de tiempo o la no opción de los y las pacientes de elegir el sexo del profesional que los atiende. Al mismo tiempo se identificaron las siguientes oportunidades: percepción de una sensación de urgencia de incorporar la perspectiva de género, identificación de buenas prácticas (mejoras en la comunicación personal medico-paciente, habilidades y conocimientos positivos para tener en cuenta las dimensiones de género), y existencia de voluntad política.

Una revisión sistemática (32) sobre la sensibilidad de género identifica como factores que influyen en la incorporación de esta sensibilidad de género, definiéndola como que el personal sanitario tenga conocimiento y competencias para percibir que existen diferencias y para incorporarlas en su toma de decisión y acciones, los siguientes: la inclusión de la sensibilidad de género en el curriculum formativo de las universidades que forman a profesionales de salud, en su puesto de trabajo, en la cultura organizacional y en las políticas públicas.

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. Nivel 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, desarrollo de la enfermedad así como en el tratamiento en los hombres y las mujeres. Nivel A-II.

3. Es preciso desarrollar y/o potenciar habilidades de comunicación del personal sanitario con el fin de facilitar la identificación de necesidades psicosociales, vulnerabilidad y determinantes sociales y mejorar la comunicación entre ellos/as y los y las pacientes. Nivel B-III.

4. Se debería aumentar la inclusión de las mujeres en los ensayos 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 tener mayor producción científica de este tipo de análisis. Nivel 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. Nivel B-III

5. SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR VIH EN LA MUJER

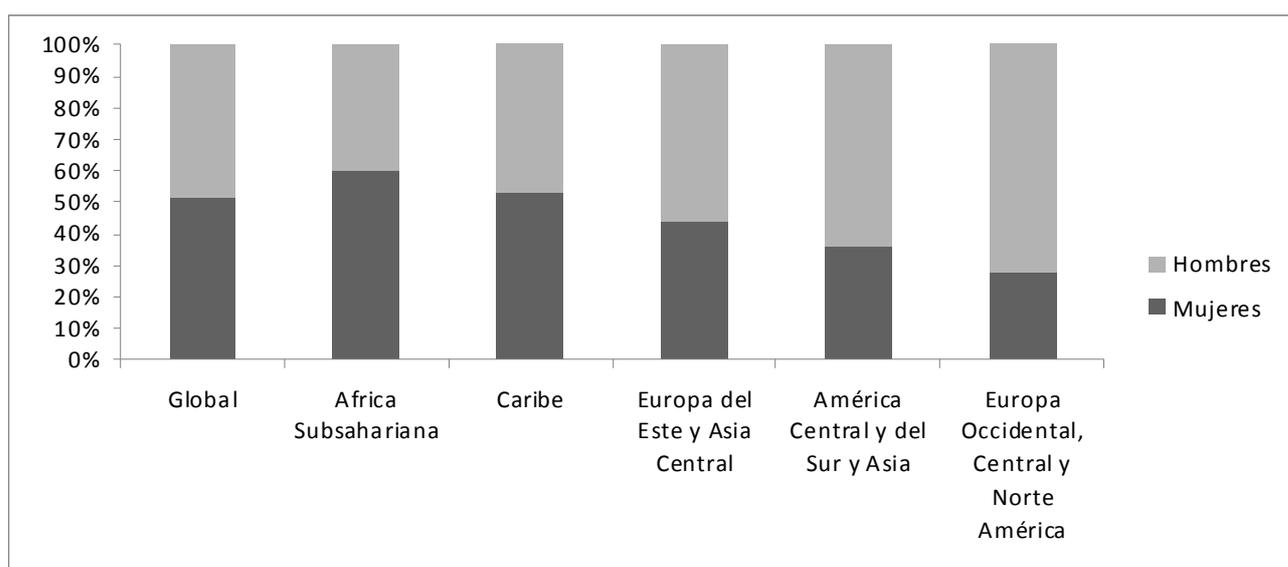
5.1. Introducción: Situación global de la epidemia en mujeres.

Según datos de ONUSIDA en su Informe de 2010 (1), la cifra de personas infectadas por el VIH ascendían a 33,3 millones de personas, siendo 15,9 millones mujeres y 2,5 millones niños y niñas menores de 15 años, representando las mujeres aproximadamente el 52% del total de las personas que viven con el VIH en todo el mundo (Tablas 1 y Fig 1)

Tabla 1. Nº de personas que viven con VIH en 2009 (ONUSIDA 2010)

Total	33,3 millones (31,4 millones-35,3 millones)
Adultos	30,8 millones (29,2 millones-32,6 millones)
Mujeres	15,9 millones (14,8 millones-17,2 millones)
Niños < 15 años	2,5 millones (1,6 millones-3,4 millones)

Fig 1. Proporción de personas ≥ 15 años que viven con VIH en 2009 por regiones



según sexo (ONUSIDA 2010).

Este porcentaje se ha mantenido estable durante los últimos años, aunque varía según las distintas áreas geográficas. Así, las regiones donde la proporción de infección por VIH en mujeres es mayor que en varones son el África subsahariana (60%) donde vive el 76% de las mujeres del mundo infectadas por el VIH, y el Caribe (53%). En países como Bostwana, República del Congo, Lesotho, Sudáfrica y Zimbabwe la prevalencia de infección por el VIH es especialmente elevada en las niñas y en las mujeres jóvenes (15-24 años de edad), donde es de dos a tres veces mayor que la registrada entre varones de la misma edad (1). En nuestro entorno más próximo, en países de Europa Oriental como Ucrania la proporción de mujeres con infección por el VIH se ha incrementado en los últimos años siendo del 45% en el año 2009.

El principal modo de adquisición del VIH en las mujeres en todo el mundo son las relaciones heterosexuales, contribuyendo la adicción a drogas por vía parenteral de forma variable según la zona geográfica. El menor acceso a la educación, al empleo, a los recursos económicos y a la asistencia sanitaria condiciona una dependencia y subordinación de la mujer al varón y, por tanto, una mayor dificultad para exigir prácticas sexuales seguras o romper relaciones que determinan un elevado riesgo de infección.

En Estados Unidos las mujeres suponen el 24% del total de las personas que viven con el VIH, estando concentrada la epidemia especialmente en las minorías étnicas más desfavorecidas. Así, las mujeres afroamericanas tienen una probabilidad 15 veces mayor de adquirir la infección por el VIH que las de origen caucásico, y en el año 2008 supusieron el 57% de los nuevos diagnósticos de infección por el VIH en mujeres, presentando unas tasas de mortalidad sensiblemente superiores a las de las mujeres blancas (31,3/100.000 frente a 3,2/100.000), siendo estas diferencias especialmente llamativas en las franjas de edad más jóvenes. Las mujeres afroamericanas de entre 13 a 19 años de edad suponen sólo el 17% de la población americana pero acumularon el 75% de los nuevos casos de infección por el VIH en el 2008. En todos los grupos étnicos, la principal práctica de riesgo para la adquisición de la infección, son las relaciones heterosexuales no protegidas (84%) (33).

En Europa, según datos de los European Center for Disease Prevention and Control (ECDC), en el año 2010 se diagnosticaron un total de 118.335 nuevas infecciones VIH en 51 países de la OMS y 27.117 casos en 28 países de la Unión Económica Europea, de los que el 38% y 26% respectivamente correspondieron a

mujeres (34). Según datos de EuroSIDA, del total de nuevas infecciones por VIH diagnosticadas en el año 2006, la proporción de mujeres variaba según las distintas áreas geográficas, entre el 26% en Europa Central y el 41% en Europa del Este (Tabla 2), región donde la proporción ha experimentado un incremento progresivo en los últimos años, en contraste con la proporción de mujeres en otras zonas de Europa donde se ha mantenido estable (35). La principal práctica de riesgo de los nuevos casos de infección por el VIH en mujeres europeas fueron las relaciones heterosexuales de riesgo, aunque en Europa del Este una importante proporción de mujeres se infectaron por el uso de drogas por vía parenteral. En los últimos años es destacable el incremento de la población inmigrante infectada por VIH en Europa, que ascendió al 35% de los casos de sida diagnosticados entre 1999-2006 con una mayor proporción de mujeres, especialmente de origen subsahariano (46%) (36).

Tabla 2. Nuevos diagnósticos de infección VIH en Europa* (EuroSIDA Dic 2006)

	Oeste	Central	Este
Nº de casos diagnosticados	25.241	1.805	59.866
Tasas por millón de habitantes	82,5	9,4	210,8
Mujeres (%)	35	26	41

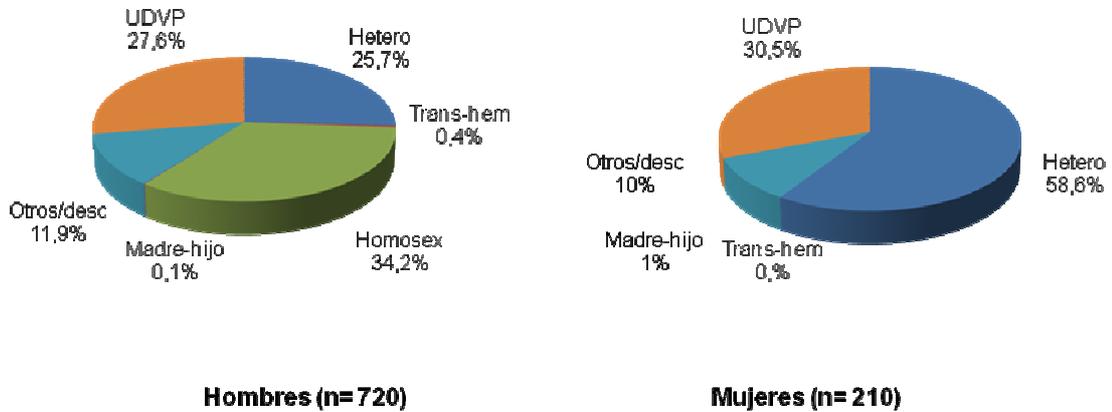
* No datos de Italia, Mónaco, España

5.2. Epidemiología de la infección por el VIH en mujeres en España.

5.2.1. Diagnósticos de Sida.

En España, según datos de la Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida, desde el inicio de la epidemia se han notificado un total de 80.827 casos de Sida. Durante el año 2010 se notificaron 930 casos de Sida, de los que un 22,6% eran mujeres manteniéndose estable esta proporción en los últimos años. La principal práctica de riesgo para la adquisición de la infección en las mujeres son las relaciones heterosexuales (58,6%), seguida del uso de drogas por vía parenteral (30,5%). En varones, las relaciones homosexuales suponen la principal vía de infección (34,2%), seguida del uso de drogas por vía parenteral (27,6%) (37). (Fig 2)

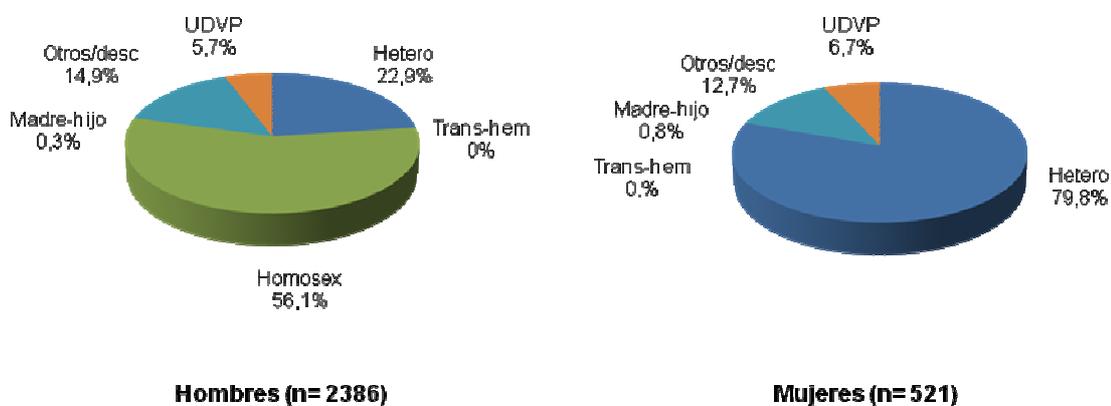
**Fig 2. Casos de SIDA diagnosticados en España en 2010.
Distribución de categorías de transmisión por sexo**



5.2.2. Nuevos diagnósticos de infección VIH.

Respecto a los nuevos diagnósticos de infección por el VIH, desde el año 2003 se dispone de datos de 8 comunidades autónomas (CCAA): Baleares, Canarias, Cataluña, Extremadura, La Rioja, Navarra, el País Vasco y la ciudad autónoma de Ceuta; desde el 2004 en Galicia; en Asturias y Madrid desde el 2007, en Aragón, Castilla La Mancha y la ciudad autónoma de Melilla desde el 2008 y en Cantabria, Castilla León y Murcia desde el año 2009. Los datos de estas CCAA suponen un 71% del total de la población nacional. En el año 2010 se notificaron 2.907 nuevos diagnósticos de VIH, de los que el 17,9 % fueron mujeres, con una mediana de edad de 35 años (RIC:29-43), sin que existiese diferencia con los hombres, siendo la transmisión heterosexual la principal categoría de transmisión (79,8% frente al 22,9% en los hombres, donde la principal categoría de transmisión son las relaciones homosexuales: 56,1%) (38) (Fig 3). En los últimos años, en España se ha multiplicado por 10 el colectivo de personas extranjeras, pasando del 1,6% en 1998 al 11,3% del total de la población en el 2008 (39). La población inmigrante supone un total del 39,4% de los nuevos diagnósticos de VIH, porcentaje sensiblemente superior en las mujeres que representan más del 50% de los nuevos diagnósticos en mujeres (Tabla 2). Entre las extranjeras, las mujeres que proceden de África subsahariana (46,4%) y Sudamérica (36%) son las más numerosas (40).

Fig 3. Nuevos diagnósticos de infección VIH. Categoría de transmisión y sexo. España. Datos de 17 CCAA*. Año 2010



* Aragón, Asturias, Baleares, Canarias, Cantabria, Castilla La Mancha, Castilla León, Cataluña, Ceuta, Extremadura, Galicia, La Rioja, Madrid, Melilla, Navarra y País Vasco.

Tabla 3. Nuevos diagnósticos de infección por VIH, por sexo y origen

	2003		2004		2005		2006		2007		Total	
	español	inmigrante										
Población												
Hombres	663	285	623	283	582	264	586	307	518	268	2.972	1.380
Mujeres	191	99	182	134	133	143	121	146	107	122	734	644
Total	854	384	805	417	715	407	707	453	625	390	3.706	2.024

* 55 casos no tienen información sobre sexo

Datos de la cohorte española de la red de investigación en Sida (CoRIS) corroboran estas cifras. En esta cohorte se incluyen todos los y las pacientes con infección por VIH mayores de 13 años que acuden a un hospital. Entre 2004 y 2005, datos de 17 hospitales de 8 CCAA españolas que incluían un total de 1.591 pacientes de los que el 24% eran mujeres, señalan que las mujeres heterosexuales son más jóvenes al ingreso en la cohorte (mediana 33 años, RIQ 28-41) que los hombres heterosexuales y UDI (mediana 38 años) y que son la categoría que agrupa una mayor proporción de personas inmigrantes (42%), especialmente procedentes de Latinoamérica y África subsahariana (21% y 13% respectivamente) (41). Datos comunicados recientemente de esta cohorte de los años 2004-2008 indican que el 41% de las mujeres son de origen inmigrante frente al 24,3% de los hombres y que existen diferencias estadísticamente significativas en el nivel de estudios universitarios entre mujeres (4,9%) y hombres (17,4%) ($p < 0.001$). También se destaca en este estudio el incremento en los últimos años del porcentaje de mujeres en edades jóvenes (<20 años): 4,9% en el periodo 2004-2008 frente al 0,5% en el periodo 1996-2003 y de mujeres postmenopáusicas: 4,2% frente a 1,8% respectivamente (42).

Respecto a la situación inmunológica, en el año 2010 un 49% de las mujeres en el momento del diagnóstico de la infección VIH tienen menos de 350 linfocitos CD4/ μ L y un 32,2% están severamente inmunodeprimidas, con < 200 CD4/ μ L, proporción

algo mayor que la de los hombres (44,6% y 26,7% respectivamente), manteniéndose esta tendencia en los últimos años (43).

5.2.3. Infección VIH en embarazadas.

La prevalencia de la infección por VIH en madres de recién nacidos vivos durante el periodo 2003-2009 en 6 CCAA de España (Baleares, Canarias, Castilla-La Mancha, Castilla, León, Comunidad Valenciana y Galicia) fue del 1,47/1.000, observándose una disminución estadísticamente significativa en los últimos años (1,37/1000 en 2009 frente al 1,73/1000 en 2003) (44).

5.2.4. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en pacientes de una red de Centros de diagnóstico de VIH.

Durante el periodo 2003-2008, se diagnosticaron 2.617 nuevas infecciones VIH en personas que voluntariamente se realizaron el test en 20 centros de diagnóstico de VIH situados en 19 ciudades españolas. Las mujeres representaron el 13,9% de los casos, observándose una tendencia decreciente a lo largo del periodo de estudio (9,9% en 2008 frente al 22,1% en 2003). Un 29,2% de las personas diagnosticadas presentaban simultáneamente una infección de transmisión sexual, siendo la sífilis (40,5%) y los condilomas acuminados (20,6%) las más frecuentes (45).

Según datos de la SPNS, la prevalencia de infección por el VIH en mujeres que ejercen la prostitución ha descendido de manera importante debido a la disminución del uso de drogas por vía parenteral, siendo del 0,9% en 2006 (43).

6. EL CICLO VITAL DE LAS MUJERES Y EL VIH.

6.1. ADOLESCENCIA.

6.1.1. Introducción.

La adolescencia es la etapa que supone la transición entre la infancia y la edad adulta. La Academia Americana de Pediatría diferencia en la adolescencia de las mujeres tres etapas: temprana (10-13 años), media (13-17) y tardía (18-20). Entre las adolescentes con infección por el VIH se diferencian dos 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 en cuanto a inicio de tratamiento y a aspectos psicosociales muy similares a las de mujeres adultas infectadas. Sin embargo, las pacientes infectadas por vía vertical, cuya tasa ha aumentado como consecuencia de la mejora en la esperanza de vida que ha supuesto el TAR, presentan características diferenciales ya que se han convertido en pacientes multitratadas, con alta tasa de resistencias a TAR y acumulación de efectos metabólicos secundarios.

A nivel mundial, un cuarto de la población con infección VIH tiene menos de 24 años, siendo la mitad de ellos mujeres. En nuestro país, la población adolescente mayor de 12 años supone más del 50% del total de pacientes con infección por el VIH atendidos en las consultas pediátricas en la cohorte de Madrid (46), con una edad media de 15,9 años, siendo el 57% mujeres.

La adolescencia es la etapa en la que la mujer se expone a mayores cambios a nivel somático, cognitivo y psicológico que pueden repercutir en el control de su enfermedad, de ahí el especial interés que merece en esta guía. Por todas estas razones, se hace cada vez más necesaria la implantación de protocolos y unidades de transición (47) que aseguren un correcto paso y seguimiento de estos/as adolescentes en la vida adulta.

6.1.2. Información y revelación de la enfermedad.

La adolescente con infección por el VIH tiene derecho a un cuidado global de su enfermedad donde se integren sus necesidades físicas, psicológicas y emocionales así como a conocer su enfermedad para poder tomar decisiones sobre ella (48). Sin embargo, se trata de una enfermedad que causa rechazo y discriminación, de ahí que durante la infancia se hable de inmunodeficiencia o infección evitando usar la

palabra VIH por su carácter estigmatizante. Por tanto, será la adolescencia el momento de enfrentarse a este conflicto, que sin duda puede conllevar trastornos de identidad, para las relaciones sociales con el consecuente aislamiento, ansiedad secundaria a la incertidumbre sobre el futuro, rechazo hacia sus progenitores, etc. 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 (48,49).

6.1.2.1. Herramientas para facilitar la 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 aparejadas otras revelaciones familiares, 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.

6.1.3. Tratamiento.

6.1.3.1. Peculiaridades del tratamiento.

Los principios básicos que debe cumplir el tratamiento de una adolescente son: que sea eficaz para lograr un buen control inmunoviológico, tolerable con la menor toxicidad posible, cómodo y fácil de administrar para conseguir un buen cumplimiento.

Las adolescentes infectadas en esta época iniciarán el TAR según los criterios establecidos para población adulta (50). Sin embargo, en las infectadas perinatalmente, la adolescencia será el momento de realizar la simplificación o si se considera necesario, el cambio por toxicidad o fallo virológico, teniendo en cuenta siempre las altas tasas de resistencias que suelen presentar. No siempre será

adecuado calcular la dosificación en función del peso o la superficie corporal, ya que en las niñas el aumento de la masa grasa puede alterar la farmacocinética de los ARV. Se utilizarán las dosis de persona adulta a partir de estadio de maduración sexual Tanner V.

Además, no debemos olvidar el riesgo de embarazo de la mujer en esta edad y por tanto la posibilidad de teratogenia con EFV o la interacción entre los ARV y determinados anticonceptivos (Ver apartado específico).

6.1.3.2. Adherencia terapéutica.

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.

Antes de iniciar el tratamiento, se deberá explicar a la adolescente el por qué de su inicio, los efectos secundarios, la importancia de la adherencia así como enseñarle a resolver situaciones que pongan en riesgo dicho cumplimiento (50). Este sigue siendo el “caballo de batalla” en este grupo de pacientes ya que entre 25-30% se declaran no adherentes habituales al TAR según diferentes estudios, no existiendo diferencias entre hombre y mujeres. Refieren que las barreras que les impiden una adecuada adherencia son los efectos secundarios y los cambios que condiciona el TAR en su vida diaria (51). La mayoría de estudios destacan la importancia de usar diferentes métodos para valorar la adherencia en adolescentes ya que pueden existir diferencias de hasta un 20% entre los datos recogidos en la entrevista con el/la paciente y el registro que ofrece el servicio de farmacia en cuanto a recogida de medicación.

6.1.4. Toxicidad asociada al tratamiento: Repercusión psicológica.

La adolescente con infección por el VIH suele ser actualmente una paciente que ha recibido múltiples pautas de TAR con posibles efectos metabólicos asociados. Dentro de ellos, las alteraciones de la distribución de la grasa corporal cobran especial relevancia dadas las consecuencias a nivel de imagen corporal y autoestima propios de la mujer de esta edad.

6.1.4.1. Alteraciones del metabolismo lipídico.

Serán las adolescentes de mayor edad, que hayan recibido IP (sobre todo entre 10-15 años) o se encuentren en estadio clínico B o C las que tendrán mayor riesgo de desarrollar este tipo de alteraciones. Su importancia radica en las posibles consecuencias en la edad adulta, quedando patente mediante estudios que el nivel elevado de C-LDL medido entre los 12 y 18 años se corresponde con un incremento en el grosor de la capa íntima de la arteria carótida en la edad adulta. En un estudio longitudinal que valora los cambios en el grosor de la íntima de la carótida y de otros factores de riesgo cardiovascular tras 48 semanas de seguimiento (n: 35; 65% mujeres) se observa que basalmente la población joven infectada presenta valores más elevados que la sana. Sin embargo, a las 48 semanas (coincidiendo con mejor control inmunoviológico) casi se igualan a los controles sanos, objetivándose un descenso en el grosor de la íntima, más marcado en las mujeres jóvenes (52). De ahí la importancia de la modificación de los factores de riesgo cardiovascular en esta edad, incluso independientemente de que se haya iniciado TAR y de que tenga o no alteraciones lipídicas establecidas. Las intervenciones para el control de estas alteraciones se harán de forma escalonada:

- Medidas higiénico-dietéticas: Dieta equilibrada y ejercicio físico, recomendando la práctica de deportes en grupo con ejercicios de tipo aeróbico y simétrico. Estudios de prevalencia de actividad física en población joven a nivel mundial indican que las niñas adolescentes son menos activas que los varones, manifestando más del 75% de ellas en el estudio “enKid” que no practica deporte o lo practica menos de 2 veces/semana. De ahí la necesidad de insistir en este primer escalón terapéutico. (53)
- Sustitución de fármacos manteniendo la seguridad virológica y evitando nuevos efectos tóxicos e interacciones. En ocasiones puede ser necesario recurrir a fármacos de nueva generación sin aprobación aún para determinadas edades.
- Fármacos hipolipemiantes: Las recomendaciones respecto a inicio de tratamiento hipolipemiante se recogen en la tabla 1. El tipo de fármaco a elegir (estatinas, ezetimibe o fibratos) dependerá de la alteración predominante, teniendo en cuenta que a partir de los 10 años las dosis son prácticamente similares a las de la población adulta.

6.1.4.2. Alteraciones distribución de la grasa corporal.

Debemos tener en cuenta que la pubertad es el momento en el que se ponen más de manifiesto estas alteraciones morfológicas y que las mujeres adolescentes con mayor tiempo de exposición a tratamiento son las que presentan mayor riesgo. Pero realmente su importancia radica en las consecuencias negativas que va tener en estas pacientes, tanto a nivel psicológico, de estigmatización social así como de adherencia terapéutica. Además, en ocasiones su diagnóstico puede resultar complicado ya que coexisten en las niñas alteraciones dinámicas de la composición corporal que forman parte del propio desarrollo y que tienen su máxima expresión en la adolescencia.

En estudios que valoran el acúmulo de grasa abdominal medido a través de DEXA o RM se encuentra una incidencia casi del doble en adolescentes mujeres que en varones (54). Junto con las recomendaciones higiénico-dietéticas recogidas en el apartado anterior, se podrá recurrir a la sustitución de fármacos en casos de redistribución grave haciendo más uso de AN con mejor perfil metabólico. Otros tratamientos coadyuvantes (glitazonas/metformina) no están aprobados en adolescentes constituyéndose la GH como una posible opción terapéutica futura (54).

La cirugía reparadora se considera especialmente efectiva para la lipoatrofia facial, sin embargo, no sería de primera elección en adolescentes y solamente se tendría en cuenta en caso de adolescentes con pubertad completa, tras establecer las medidas mencionadas previamente y siempre que interfieran de forma negativa en el cumplimiento terapéutico así como en la calidad de vida.

6.1.4.3. Alteraciones del metabolismo óseo.

El mayor aumento de masa ósea a nivel lumbar y de cuello femoral se produce a los 11- 14 años y estadio Tanner II-IV en las niñas y a los 13-17 años y Tanner IV en los varones. Dos años después de la menarquia se produce un mínimo aumento de masa ósea en las mujeres, con un descenso progresivo de la misma en los varones a partir de los 17 años. Recientemente se ha publicado un estudio que evalúa masa ósea en los diferentes estadios de la pubertad comparando un grupo de 236 pacientes infectados perinatalmente con 143 jóvenes sanos con similar estadio Tanner y status sociodemográfico. Se demostró que los varones infectados (n: 124) presentaban una DMO total y lumbar significativamente más baja que los no infectados, siendo la diferencia más pronunciada en la pubertad avanzada

(Tanner V). La tendencia fue similar en las niñas (n: 112) pero las diferencias entre infectadas y no infectadas fueron más pequeñas y no estadísticamente significativas. Además, se observó que los que recibieron RTV (con o sin LPV) y AZT tuvieron masa ósea total y lumbar más baja, a diferencia de los tratados con NVP que presentaron mayor DMO (55). Estos últimos datos se han corroborado en el estudio de *Zucotti et al* que observa que los jóvenes con infección VIH (47/86 eran mujeres) que recibían un régimen que incluía IP presentaron una DMO más baja que los controles sanos tanto a nivel de columna lumbar (z score:-0,9) como corporal total (z score:-0,2), siendo las diferencias más marcadas con RTV (z score a nivel lumbar de -1,64) y menos con LPV-r (z score: -0,57). Además, se objetivó que las mujeres estudiadas tuvieron menor peso (z -0,47) y talla (z -0,72), aunque bien proporcionadas según el índice de masa corporal, que sus controles sanas, apreciándose esta misma diferencia en los varones (56). Respecto a TDF, los resultados en adolescentes son controvertidos y aunque inicialmente se postuló un posible efecto tóxico a nivel óseo, los estudios más recientes no ponen de manifiesto dicha alteración.

6.1.4.4. Alteraciones neurocognitivas.

Recientemente se han publicado algunos estudios (57,58) sobre alteraciones psiquiátricas y trastornos conductuales en adolescentes con infección por el VIH. Aunque parece que puedan tener tasas más elevadas que la población sana de hiperactividad, ansiedad, depresión o dificultad para las relaciones sociales, lo que sí destaca es un consumo más elevado de fármacos psicotrópicos o terapias conductuales, no evidenciándose diferencias entre sexos. Sin embargo, la adherencia terapéutica sólo se vio alterada en aquellos con problemas de conducta. La frecuencia de estas alteraciones no sólo va a depender de la evolución de la propia enfermedad o el tratamiento recibido sino también de factores ambientales y socioeconómicos que rodean a las familias de los y las adolescentes. No debemos olvidar que hasta un 50% de estos/as adolescentes son huérfanos/as de padre o madre y un 20% viven con familia extensa o adoptiva. Por todos estos condicionantes, el/la adolescente debe ser tratado/a globalmente en la esfera biopsicosocial.

6.1.5. Sexualidad y embarazo

Tras el desarrollo de los caracteres sexuales la adolescente puede iniciar la actividad sexual. Sin embargo, la madurez fisiológica que la adolescente adquiere

en esta etapa no siempre se acompaña de la psicológica, lo que le hace especialmente vulnerable en las relaciones sexuales, quedando expuesta a ITS o a embarazos no deseados. Si esta discordancia se hace patente con frecuencia en las adolescentes no infectadas, más aún se hará en aquellas con infección VIH que además en numerosas ocasiones ocultan la enfermedad para evitar rechazo con las consecuencias añadidas que esto conlleva. Por ello, es tarea fundamental de los y las profesionales sanitarios brindar una información adecuada y precoz (antes del inicio de la vida sexual), implicando a los y las cuidadores/as y recurriendo a apoyo psicológico en caso necesario.

6.1.5.1. Factores de riesgo.

Existen una serie de factores de riesgo que pueden facilitar la transmisión de la infección por VIH entre adolescentes o la adquisición de ITS:

- La edad del primer contacto sexual y el tiempo entre la menarquia y el primer contacto sexual es importante en la infección por VPH.
- Se postula la ectopia cervical de las mujeres jóvenes como un factor favorecedor de ITS, por lo que se precisa la evaluación ginecológica periódica de la adolescente infectada sexualmente activa, incluyendo screening de VPH y examen citológico.
- Las relaciones sexuales en la primera mitad de la adolescencia tienen mayor riesgo de infección por Chlamydia que puede ser causa de enfermedad pélvica inflamatoria.
- Prácticas sexuales con múltiples o nuevas parejas así como compañeros con múltiples parejas sexuales.
- El uso de métodos de barrera de forma irregular. En un estudio en el que se incluyeron 56 mujeres adolescentes infectadas por vía vertical y 32 por prácticas de riesgo, se observó que algo más del 50% de las participantes sexualmente activas reconocían tener sexo sin protección a pesar de conocer su diagnóstico (más frecuente y con mayor tasa de embarazo en el segundo grupo) (59).

6.1.5.2. Anticoncepción.

En las adolescentes activas sexualmente se pueden utilizar junto con el método de barrera, anticonceptivos hormonales para evitar embarazos no deseados, pero siempre teniendo en cuenta las posibles interacciones con el TAR (capítulo 8.6).

Además, quedan por esclarecer los efectos metabólicos de los anticonceptivos hormonales, sobre todo a nivel óseo en las adolescentes expuestas. (60)

A pesar de la necesidad de utilizar el preservativo, dada la alta tasa de sexo sin protección en esta edad o los fallos que se puedan producir se puede hacer necesario el uso de la píldora anticonceptiva de urgencia. Aunque la dosis hormonal que contiene es elevada no se ve afectada su eficacia por los ARV salvo en las mujeres tratadas con EFV en las que se ha objetivado una disminución de las concentraciones plasmáticas de levonorgestrel, por lo que podrían ser necesarias dosis más altas para conseguir prevención del embarazo

6.1.5.3. Vacuna VPH.

Aunque no hay datos concretos disponibles sobre eficacia y seguridad de la vacuna frente a VPH en adolescentes con infección por el VIH, se puede usar entre los 9 y 26 años dado que no es una vacuna de virus vivos, y se ha usado en mujeres con otro tipo de inmunosupresión. Se administrarán de forma oficial 3 dosis a las mujeres entre 11 y 14 años, pero el comité asesor de vacunas recomienda también la vacunación a las adolescentes que no la recibieron previamente por superar la edad fijada por cada comunidad autónoma para la vacunación sistemática. El esquema será 0, 1 y 6 meses para la bivalente y 0, 2 y 6 meses para la cuadrivalente. El nivel de protección alcanzado se va a relacionar con el grado de inmunosupresión, quedando por determinar si puede ser útil administrar una dosis extra de refuerzo por la posible pérdida progresiva de anticuerpos.

6.1.5.4. Embarazo.

Es fundamental explicar a la adolescente infectada que la posibilidad de procreación no difiere de la de las personas no infectadas, aunque será fundamental establecer medidas preventivas para evitar la transmisión a su pareja y la descendencia. Por ello, será necesaria una buena planificación orientada por especialistas en planificación familiar aunque es recomendable retrasar el embarazo a edades más tardías. (61)

En un estudio retrospectivo que compara la incidencia y evolución de los embarazos entre jóvenes con infección por VIH de hasta 24 años (n: 66) infectadas por transmisión vertical frente a las que lo hicieron por prácticas de riesgo, se observa en este último grupo mayor tasa de embarazo (74,5% vs 21,5%), de abortos espontáneos (17,7% vs 5,9%) y de recién nacidos prematuros (36,3% vs

29,4%), quedando por esclarecer los factores determinantes de estas diferencias. (62)

6.1.6. Abuso de drogas.

La adolescencia es un momento crítico donde se puede iniciar y, por tanto, prevenir la práctica de hábitos tóxicos. El entorno familiar, las actitudes de los padres, el mal rendimiento escolar y la falta de habilidades sociales aumentan el riesgo de adicción. El tabaco es la segunda droga más consumida, fumando las chicas más que los chicos en la edad escolar y presentando mayor continuidad en el consumo. Además, la probabilidad de padecer un infarto se multiplica por 10 en las mujeres que fuman y usan anticonceptivos orales, de ahí la necesidad de insistir en las medidas preventivas desde la edad escolar. (63)

En un estudio prospectivo llevado a cabo con 178 mujeres con infección por el VIH con una edad media de 20,6 años con el objetivo de determinar los factores de riesgo (abuso de sustancias como alcohol o marihuana, alteraciones sociales o de comportamiento) que condicionan la adherencia a las citas periódicas de las pacientes a su médico/a, se observó que hasta el 42% tenían síntomas depresivos, el 10% de alteración del estado de ánimo, el 37% habían consumido marihuana en los últimos 3 meses y el 47% alcohol. Sin embargo, el único factor independiente relacionado con la mayor tasa de olvidos de citas fue el consumo de marihuana. (64)

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda dar la información sobre el diagnóstico de la infección por el VIH a la adolescente de forma individual, con la participación de un equipo multidisciplinar, adaptándose a las características madurativas y sociales de cada mujer adolescente. Nivel C-III
2. Se recomiendan el uso pautas terapéuticas sencillas, eficaces y poco tóxicas con el objetivo de mejorar la calidad de vida de las adolescentes infectadas por el VIH. Nivel B-II
3. Se recomienda como control del síndrome de distribución la dieta equilibrada y ejercicio físico Nivel 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. Nivel C-III

4. Cuando se realice una DEXA para valorar densidad mineral ósea, ésta se debe valorar en base tanto a la edad, talla y peso como el estadio Tanner de la adolescente. Nivel B-II
5. La adolescente con infección VIH debe recibir la vacunación específica frente al virus del papiloma humano. Nivel A-II
6. Siempre se debe utilizar método de barrera aunque ocasionalmente se puede asociar anticoncepción oral para prevenir embarazos no deseados Nivel B-III. La píldora anticonceptiva de urgencia no está contraindicada. Nivel C-III
7. Se recomienda el apoyo psicológico y seguimiento por unidades multidisciplinarias para conseguir una buena adherencia tanto al TAR y al seguimiento médico. Nivel C-III

TABLAS

Tabla 2. Recomendaciones de tratamiento farmacológico del aumento de C-LDL en mayores de 10 años

CARACTERÍSTICAS DEL PACIENTE	PUNTOS DE CORTE RECOMENDADOS
Ausencia de otros factores de riesgo cardiovascular	C- LDL persistentemente ≥ 190 mg/dl
Factores de riesgo cardiovascular ¹	C- LDL persistentemente ≥ 160 mg/dl
Niños/as con diabetes mellitas	Considerar con C- LDL ≥ 130 mg/dl

¹Obesidad, HTA, tabaco, historia familiar de enfermedad isquémica cardiaca prematura

6.2. Salud reproductiva: embarazo y contracepción.

6.2.1. Introducción.

Entre las distintas particularidades de la infección por el VIH en la mujer, existen dos aspectos altamente específicos de la misma, como son el embarazo, incluyendo aquí la planificación del mismo, el desarrollo y control de la gestación, el parto y puerperio, y la contracepción. En este capítulo se exponen las recomendaciones del grupo de trabajo en lo que respecta a estas situaciones.

6.2.2. Embarazo.

6.2.2.1. El embarazo en las mujeres con infección por el VIH.

Desde etapas muy tempranas de la epidemia, se reconoció la transmisión materno fetal del virus del VIH, o transmisión vertical, como uno de los mecanismos de adquisición de la infección, junto con la transmisión por vía sexual o por productos sanguíneos contaminados con el virus. Tras una primera fase en la que se caracterizaron distintos factores de riesgo que aumentaban la probabilidad de que una madre transmitiera a su hijo/a el virus, y en la que la conducta recomendada fue la de evitar las situaciones que se identificaban con un aumento del riesgo como por ejemplo, no realizar maniobras invasivas durante el parto, no fue hasta la publicación del ensayo del Pediatrics Aids Trials Group 076 (PACTG 076) (65) cuando se demostró que el TAR durante el embarazo y parto, y la profilaxis en el recién nacido disminuían significativamente la probabilidad de infección neonatal.

A partir de entonces, comenzó la etapa en la que el personal clínico pudo disponer de medidas activas que demostraron su gran eficacia en la prevención de la transmisión vertical. Pese a ello, no sólo es la prevención de la transmisión vertical el único aspecto de interés en la cuestión del embarazo en las mujeres con infección por el VIH, sino que aquí se pueden incluir temas relacionados con la propia salud general de las mujeres, su salud reproductiva y factores sociales, psicológicos y sexuales.

6.2.2.2. Cribado de la infección por el VIH y embarazo.

Para poder ejercer medidas preventivas de la transmisión vertical es esencial saber si la gestante está infectada por el VIH, por ello, el cribado de la infección por el VIH ha de aplicarse de forma general a toda la población de mujeres embarazadas (66). 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, lo que permitiría ofrecer consejo preconcepcional acerca de las opciones reproductivas e información sobre el pronóstico de la gestación. Aunque en nuestro país no existen recomendaciones universales de cribado de la infección por el VIH en toda la población adulta, a diferencia de lo que ocurre en otros países (67), desde distintas instancias se han realizado campañas en las que se fomenta la realización de la prueba en población sana.

Todos los agentes de salud han de colaborar y promover que el cribado alcance al mayor número posible de mujeres en edad reproductiva, con el objetivo de que el número de las que conocen su estado serológico durante el propio embarazo sea el menor posible.

Otros aspectos importantes del cribado durante el embarazo son:

- A todas las gestantes cuya serología sea desconocida en el momento del parto, postparto inmediato o en un ingreso obstétrico durante el tercer trimestre de la gestación, se les debe realizar, con carácter de urgencia, una prueba serológica rápida. Estos tests permiten la detección de anticuerpos frente al VIH en un corto periodo de tiempo lo que facilita la implantación de ciertas medidas preventivas (68).
- Si la gestante presenta un alto riesgo de infección por el VIH (por ejemplo, ser pareja de una persona con VIH) se ha de repetir la detección de anticuerpos una vez por trimestre. Además, se ha de considerar realizar una detección de ARN viral en caso de ingreso obstétrico si existe la posibilidad de que la paciente se encuentre en el periodo ventana de la infección (69).
- Hasta fechas recientes se consideraba repetir el test de detección de anticuerpos en el tercer trimestre sólo en gestantes con algún factor de riesgo (67). 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 (70). La no asociación de la gestante con ninguno de los clásicos factores de riesgo puede conducir a la detección de la infección tras el parto y a la infección del neonato (71).

6.2.2.3. Asesoramiento preconcepcional.

La consulta preconcepcional debe formar parte de la asistencia prenatal de todas las mujeres, independientemente de su estado de salud (70). Aparte de los principios generales de asesoramiento preconcepcional en la gestante (suplementación con ácido fólico antes de la gestación, no consumir alcohol o tabaco, etc.), las mujeres con infección por VIH deberían recibir una atención preconcepcional específica:

- Se recomienda, antes de planificar un embarazo, un control estricto de la infección; idealmente éste debería producirse una vez alcanzada, o manteniendo, una viremia indetectable, para disminuir al máximo el riesgo de transmisión vertical.
- Si la mujer planea quedarse embarazada es aconsejable, siempre que sea posible, cambiar la pauta antirretroviral a una de las recomendadas durante la gestación (ver apartado “Tratamiento antirretroviral en el embarazo”).
- En caso de parejas serodiscordantes que planean un embarazo se recomienda una evaluación específica por parte de una persona experta (66, 72) para informar de las opciones: concepción natural bajo tratamiento antirretroviral, evaluación previa de la fertilidad y técnicas de reproducción asistida.

6.2.2.4. Control del embarazo

6.2.2.4.1. Evaluación inicial.

El embarazo de una mujer infectada por el VIH se considera de alto riesgo (70). Por ello, es subsidiaria de recibir atención prenatal en centros especializados con equipos multidisciplinares (constituidos, como mínimo, por infectólogo, ginecólogo y pediatra) con experiencia en el manejo de estas pacientes (66). Además de la atención prenatal estándar inicial, ha de procurarse (66,73):

- Una evaluación completa de la infección por el VIH: momento del diagnóstico de la infección, modo de transmisión, enfermedades asociadas a la infección actuales y pasadas, estadio clínico.

- Evaluación analítica: CD4+ actuales y pasados, nadir de CD4+, carga viral actual y basal.
- TAR anteriores y actual. Valoración de la adecuación del tratamiento antirretroviral actual al embarazo. Necesidad de cambio y/o suspensión del mismo. (ver apartado “Tratamiento antirretroviral en el embarazo”).
- Historia de los TAR en gestaciones anteriores como profilaxis de la transmisión vertical, si los hubiere.
- Valoración de la necesidad de recurrir a servicios de apoyo (por ejemplo, asistencia social).

6.2.2.4.2. Seguimiento del embarazo

El seguimiento del embarazo se ha de ajustar a los protocolos actuales de atención prenatal (70) realizándose las determinaciones analíticas y pruebas complementarias, incluyendo las ecografías, indicadas en cada trimestre de la gestación. Además, en las mujeres con infección por el VIH se llevarán a cabo (66):

- Controles inmunológicos seriados: determinación de CD4+ al menos una vez al trimestre.
- Determinaciones seriadas de la carga viral: entre los 15 y 30 días del inicio o cambio del tratamiento antirretroviral, bimensual una vez conseguida una carga viral indetectable, entre las semanas 34 y 36 del embarazo para establecer la posibilidad de un parto por vía vaginal y en el momento del parto o inmediatamente tras el mismo.
- Control del bienestar fetal: ecografía cada 4-8 semanas a partir de la semana 20. Registros cardiotocográficos semanales a partir de la semana 34-35.

6.2.2.5. Transmisión vertical y tratamiento antirretroviral durante el embarazo

Como se ha comentado al principio, el TAR durante el embarazo es la piedra angular de la prevención de la transmisión vertical. Tras los estudios iniciales con la administración de zidovudina, se han observado importantes reducciones adicionales en la transmisión vertical con las pautas combinadas, de modo que la

transmisión vertical en nuestro medio permanece por debajo del 2% (74) y puede llegar a ser de tan sólo el 0.1% en mujeres que reciben triple terapia y cuya carga viral en el momento del parto es inferior a 50 copias (75). Así, aunque el TAR durante el embarazo es motivo de otro capítulo en el documento, es preciso enfatizar la importancia del mismo. Se ha de informar de ello a la embarazada pues sigue existiendo transmisión vertical en nuestro medio (76) y porque la mayor parte de estos casos son oportunidades perdidas de prevención, casi siempre porque la madre no había sido diagnosticada y/o no había recibido tratamiento durante el embarazo.

6.2.3. Contracepción.

La contracepción es un elemento esencial de la atención a las mujeres con infección por el VIH (73). Facilitar el acceso a la misma favorece la planificación de los embarazos bajo circunstancias óptimas (por ejemplo, alcanzando una viremia indetectable y/o evitando el embarazo bajo tratamientos antirretrovirales no indicados durante el mismo, como las pautas que incluyen efavirenz).

La contracepción puede dividirse en cuatro grandes grupos: métodos de barrera (preservativo masculino y preservativo femenino), anticoncepción hormonal (anticonceptivos hormonales combinados –vía oral, parche transdérmico, anillo vaginal-, progesterona oral o inyectable e implantes subdérmicos), dispositivos intrauterinos y esterilización masculina o femenina.

En principio, y en condiciones ideales, todas las mujeres deberían recurrir a un método dual (anticoncepción de barrera y otro método adicional) con el objetivo de protegerse y proteger a sus parejas de la infección por el VIH, o por cepas distintas del VIH, y de otras enfermedades de transmisión sexual; al tiempo que aseguran una eficaz protección contra embarazos no deseados (77) dados los fallos ocasionales asociados al uso exclusivo de un método de barrera. Por desgracia, algunos autores han puesto esta estrategia en cuestión, al señalar que cuanto más eficaz sea el método adicional (por ejemplo, la esterilización) menos probable es que la pareja utilice métodos de barrera (78).

En lo que respecta a la anticoncepción hormonal, puede haber ciertas consideraciones en relación a la posible interacción con el TAR, las cuales son revisadas en otra sección del documento.

En relación al dispositivo intrauterino, a pesar de que su uso se relaciona con un aumento de la incidencia de enfermedad inflamatoria pélvica (79) y de sangrado genital, no se ha observado que la tasa de complicaciones asociadas a él sea superior en mujeres con infección por el VIH respecto a las no infectadas. Por este motivo, se considera como un posible método contraceptivo adicional (80) en estas mujeres.

La esterilización femenina o masculina puede ser considerada cuando los deseos genésicos de la pareja hayan sido cumplidos puesto que sigue siendo el método más eficaz (80). Si la pareja la elige deben recibir información acerca de la necesidad de seguir utilizando un método de barrera, como en los casos anteriores.

RECOMENDACIONES

1. El test de VIH debe efectuarse a toda mujer embarazada - Nivel B-III. Si hay prácticas de riesgo debe repetirse en el tercer trimestre-Nivel C-III, si bien actualmente se puede recomendar la realización universal del test de cribado en el tercer trimestre Nivel 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 electiva reduce la transmisión un 50%. Nivel 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 multidisciplinares con experiencia en este ámbito. Nivel C-III
4. Idealmente, la anticoncepción en las mujeres con infección por el VIH ha de combinar un método de barrera y otro adicional. Nivel B-III.
5. La prescripción de ARV debe tener en cuenta el uso actual o planificado de anticonceptivos. Los contraceptivos hormonales interaccionan con distintos FAR por lo que se recomienda consultar dichas interacciones y, en todo caso, se ha complementarlos con un método de barrera. Nivel B-III.

6.3. Climaterio.

6.3.1. Introducción.

Al mismo tiempo que la proporción de mujeres con infección por el VIH se ha ido incrementando globalmente, la edad media de éstas también. Por una parte los pacientes viven más, especialmente las mujeres, y por otra, cada vez se realizan un mayor número de nuevos diagnósticos en pacientes mayores de 50 años (1).

En nuestro medio, aunque las mujeres sólo representan un cuarto de la población con VIH, entre los nuevos diagnósticos la proporción de mujeres mayores de 50 años ha aumentado de forma significativa representando el 1.8 % en 1996 y alcanzando un 4.2% en 2008 (81). La misma tendencia se observa en Europa con los nuevos diagnósticos, pasando de un 6% en 2001 a un 10% en 2006 (82).

Las mujeres con infección por el VIH sufren los mismos problemas que las mujeres sin infección cuando llegan a la menopausia pero además se tienen que enfrentar a las consecuencias de vivir más tiempo con la infección por VIH y tener que exponerse por tiempos más prolongados a los TAR con el riesgo de presentar mayor toxicidad y disminuir el nivel de adherencia. Asimismo, muchos de los problemas asociados a la menopausia se pueden confundir con efectos secundarios del TAR como por ejemplo, enfermedad cardiovascular, osteoporosis, la dislipemia y diabetes, y las alteraciones cognitivas (83).

La información de las mujeres con infección por el VIH en el climaterio es muy escasa ya que pocos estudios se han centrado en este grupo de edad. Las mujeres con VIH presentan con más frecuencia menopausia precoz y sufren una sintomatología más acusada (12).

En este apartado se intentará presentar las evidencias que existen en relación con las mujeres con VIH en el climaterio y aquellas en las que es necesario obtener mayor información.

6.3.2. Prevención y diagnóstico precoz del VIH en la mujer en edad madura.

En algunos países el número de pacientes infectados por VIH mayores que se encuentran en seguimiento médico superan a los pacientes más jóvenes. Un número significativo de mujeres mayores heterosexuales y de hombres que tienen relaciones sexuales con hombres están infradiagnosticados. Estos datos han generado preocupación entre los clínicos que han alertado sobre la necesidad de

enfocar las estrategias de diagnóstico hacia este grupo de edad. Algunas guías clínicas recomiendan la realización rutinaria en todas las mujeres de pruebas de detección del VIH y del virus del papiloma humano (VPH) entre otras ITS (Tabla 1) (84). Es importante evitar el prejuicio que algunos profesionales y pacientes podrían tener para discutir este problema, por un lado el personal sanitario asume que las mujeres maduras no serán sexualmente activas y, por otro, las mujeres no se perciben en riesgo y no se encuentran cómodas preguntando por la infección por VIH. Todas las mujeres sexualmente activas deberían recibir educación sobre las estrategias necesarias para evitar la transmisión del VIH.

La utilización de preservativos puede ser problemática en las mujeres postmenopáusicas, debido a la irritación vaginal y la sequedad secundaria a la vaginitis atrófica que se produce con la bajada de los niveles hormonales durante la menopausia, pero es en estas circunstancias donde el uso de preservativo es más importante ya que la vaginitis atrófica puede favorecer la transmisión del VIH (85). Los lubricantes de base acuosa y el tratamiento con estrógenos vaginales, son recomendables para evitar estas molestias y favorecer el uso del preservativo (86).

6.3.3. Aspectos clave en la mujer en el climaterio.

6.3.3.1. Impacto de la menopausia y la edad en la evolución del VIH.

Antes de disponer de TAR combinado, la edad se había identificado como un factor asociado a una mayor mortalidad en ambos sexos. Este factor pronóstico, aunque sigue existiendo, se puede revertir en parte utilizando de forma adecuada el TAR (87).

Existen pocos estudios que evalúen el efecto de la menopausia en la cifras de CD4 y de carga viral en las mujeres VIH positivas. En un estudio europeo sobre la historia natural de la infección por VIH en mujeres de la cohorte Suiza, se observó una tendencia a tener una menor cifra de CD4 en las mujeres con menopausia frente a las mujeres sin menopausia (333 vs. 399 cells/mL, $p < 0.09$) atribuida al cambio en los niveles de hormonas sexuales (88); mientras que no parecía haber diferencias en la caída de la carga viral en relación con la edad.

6.3.3.2. Tratamiento antirretroviral.

En general se deben seguir las recomendaciones plasmadas en las guías de TAR para población adulta (89). En las guías actuales, la edad no supone un hecho diferencial para elegir un régimen antirretroviral u otro, aunque la edad (>50 años) debe ser considerada para recomendar el inicio más precoz del TAR en ambos sexos. Esta recomendación surge por las evidencias de una progresión más rápida en pacientes mayores de 50 años y una menor capacidad de restauración del sistema inmune. El TAR es especialmente importante para evitar el deterioro cognitivo asociado a la infección por el VIH que en las mujeres mayores se sumaría al que se produce por el envejecimiento (90).

Un aspecto todavía por dilucidar es cómo evolucionarán las mujeres primoinfectadas durante la menopausia en relación con la progresión de la enfermedad, la carga viral o la respuesta al TAR y la influencia no sólo de la edad sino también de la bajada de estrógenos.

6.3.3.3. Toxicidad, comorbilidades e interacciones medicamentosas.

Algunas de las toxicidades más frecuentes del TAR son a la vez condiciones que se observan con mayor frecuencia en la menopausia: la dislipemia, la resistencia a la insulina, la diabetes, la hipertensión arterial, y la pérdida de DMO lo que supone una dificultad en cuanto al diagnóstico y al manejo de estos problemas. Algunos de ellos, además implican un mayor riesgo cardiovascular que se suma a la deficiencia de estrógenos que es un factor conocido para desarrollar enfermedad cardiovascular (91). En un estudio muy amplio que comparó la tasas de infarto de miocardio en diferentes poblaciones, encontró que éstas eran mayores en las mujeres infectadas por el VIH frente a las no infectadas (12.71 vs. 4.88 por 1000 personas-año), pero muy pocos estudios evalúan el riesgo cardiovascular en la mujer menopáusica incluyendo un número significativo de mujeres. (92)

Algo similar sucede con la pérdida de DMO que se ha relacionado con la menopausia (un 2-6% en los dos primeros años) y con el inicio de prácticamente todos los TAR y en mayor medida, con algunas pautas en concreto. Así, en un estudio transversal realizado en 31 mujeres VIH positivas afro-americanas e hispanas postmenopáusicas que se compararon con 186 controles, mujeres VIH negativas, encontraron una prevalencia de osteoporosis mayor en el primer grupo frente a los controles (42% vs. 23%, $p=0.03$) en la columna lumbar y también en la

cadencia (10% vs. 1%, $p = 0.003$); en las mujeres VIH positivas, el tiempo desde la menopausia y el bajo peso fueron los únicos factores que predijeron una menor DMO (93). En la población general, un 50% de todas las mujeres postmenopáusicas presentarán una fractura relacionada con la osteoporosis, (94) por otra parte sabemos que las mujeres con FSH alta presentan una menor DMO que las mujeres con infección por VIH con FSH normal, por lo que es esperable una pérdida aun mayor de DMO tras el inicio de la menopausia. El N-telopéptido urinario, un marcador de reabsorción ósea, está elevado tanto en las mujeres postmenopáusicas como en las personas con infección por el VIH. Los efectos aditivos de la menopausia y la infección por el VIH no se han evaluado en profundidad y el riesgo de fractura se desconoce.

Las interacciones medicamentosas y las toxicidades severas aumentan con el número de fármacos que el/la paciente está tomando y si existen alteraciones de la función renal o hepática. En las mujeres postmenopáusicas coexisten frecuentemente estas condiciones, además de presentar una capacidad metabólica disminuida, por lo que son especialmente susceptibles de sufrir toxicidad.

La medicación antirretroviral, fundamentalmente los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la retrotranscriptasa no análogos de los nucleósidos al metabolizarse a través del citocromo P450 pueden interactuar con un gran número de fármacos que toman las personas mayores, antidepresivos, anticonvulsivantes, hipolipemiantes, y algunos antibióticos y antifúngicos. En las mujeres menopáusicas con infección por el VIH habrá que vigilar y comprobar las posibles interacciones cada vez que se realice un cambio de la medicación antirretroviral.

6.3.3.3.1. La menopausia en las mujeres con infección por el VIH: sintomatología, aspectos emocionales y envejecimiento.

La menopausia es una etapa natural de la vida que se define por el final de los ciclos menstruales, concretamente por haber pasado 12 meses sin tener un periodo menstrual. A nivel hormonal, se caracteriza por una elevación de los niveles de FSH y LH y una disminución de los niveles de estrógenos y la edad en la que se suele presentar es entre los 48 y 52 años, aunque existen factores genéticos y ambientales que pueden influir en un desarrollo más precoz.

Muchas enfermedades crónicas se han asociado con alteraciones en la menstruación y en la infección por el VIH y también varios estudios han detectado

diferencias con las mujeres sanas tanto en la edad de inicio de la menopausia como en la intensidad de la sintomatología asociada. En un estudio en el que se incluyeron 571 mujeres VIH positivas y negativas, se exploró el efecto que la infección por VIH, el uso de TAR, el consumo de drogas, y la situación inmunológica, tenían en la edad de inicio de la menopausia. Tanto la infección por el VIH como la inmunosupresión severa se asociaron con un inicio más precoz (9); en las mujeres con valores de CD4 inferiores a 200 cel/mm³, la edad media de inicio fue de 42.5 años, inferior a la media encontrada en la población general. Algunos de los predictores de inicio precoz de la menopausia como el consumo de tabaco y de drogas, el bajo peso, el menor nivel socioeconómico, la depresión y el origen africano son frecuentes en la infección por el VIH y pueden explicar el inicio más precoz de la menopausia en este grupo (95).

En cuanto al efecto de la infección por el VIH y los síntomas asociados a la menopausia, existen datos contradictorios sobre si existe un efecto del VIH potenciador de los síntomas. En 2.230 mujeres de la cohorte WIHS (Women's Interagency HIV Study) no se encontró que la infección por el VIH por sí sola influyera en la intensidad de los síntomas asociados a la menopausia, al controlar por otros factores como la edad, la etnia, el índice de masa corporal, el número de partos y los hábitos de fumar, beber alcohol o el uso de otras drogas recreacionales. Dentro de las mujeres con infección por el VIH, las que tenían CD4 altos presentaron menos problemas menstruales que aquellas con CD4 bajos. Un hecho encontrado en más de la mitad de las mujeres con infección por el VIH de este estudio fue la amenorrea prolongada no asociada a fallo ovárico, con niveles normales de FSH. El índice de masa corporal, la albúmina sérica y la paridad se asociaron con el fallo ovárico, por ello hasta en un 37% de las mujeres con infección por VIH y amenorrea, los médicos diagnosticaron menopausia de forma errónea. (96)

En cuanto al desarrollo de sintomatología existen varios estudios que lo exploran: en un estudio (97) en el que participaron 120 mujeres VIH positivas, de 40–57 años, mayoritariamente afroamericanas y con criterios de menopausia, refirieron sofocos un 87% y sequedad vaginal un 53%, mientras que en la población general de la misma etnia se encuentra entre el 38%–69% y el 15%, respectivamente y una encuesta realizada a 52 mujeres infectadas por VIH y mayores de 40 años, incluidas en los ACTG americanos, de las que un 50% cumplían criterios de menopausia, halló datos similares. (98)

En un estudio transversal realizado en mujeres afroamericanas e hispanas, encontraron que los síntomas asociados a la menopausia eran más frecuentes en mujeres infectadas que en las no infectadas y que, entre aquellas que no recibían TAR combinado, los síntomas eran menores al disminuir la cifra de CD4 (12). En 96 mujeres brasileñas infectadas por el VIH y 155 sin VIH de 40 años o más, sin tratamiento hormonal sustitutivo en los últimos 6 meses, los factores asociados de forma independiente con desarrollo de síntomas menopáusicos fueron la infección por el VIH y la edad entre 45-54 años. Entre las mujeres infectadas por el VIH, una edad superior a 55 años protegió de tener síntomas, mientras que la situación de jubilación incrementó el desarrollo de síntomas (95).

Los aspectos emocionales son muy importantes en esta fase de la vida de la mujer, con la edad los síntomas depresivos van disminuyendo en las mujeres VIH positivas sin enfermedad. En la menopausia puede existir un aumento puntual de síntomas depresivos asociado al cortejo de los síntomas de la menopausia y a la bajada de los niveles de estrógenos. Una serie de factores van a influir en el desarrollo de depresión en la mujer con VIH: antecedentes psiquiátricos, los niveles de hormonas, el apoyo social, tener autonomía y el nivel de estrés, encontrándose además, una relación significativa entre el consumo de tabaco y los síntomas depresivos.

Un área de reciente investigación es el envejecimiento prematuro de los y las pacientes con infección por el VIH, que se ha postulado como responsable de la aparición de eventos no sida. También en mujeres y se piensa que en parte, se debe a la existencia de replicación viral crónica en ciertos compartimentos, fenómenos inflamatorios concomitantes y envejecimiento del sistema inmune.

Un estudio reciente español abordó el problema del envejecimiento desde el punto de vista de la percepción: 100 personas -60 hombres y 40 mujeres- que llevaban viviendo con VIH un mínimo de 15 años (una media de $18,5 \pm 3,2$ años), rellenaron un cuestionario específico en el que se evaluaba la frecuencia, intensidad y capacidad de limitar la vida diaria de 19 síntomas asociados con la edad. Además, también se preguntaba a los integrantes del estudio si tenían la impresión de estar envejeciendo de manera precoz. Las mujeres presentaron unos valores significativamente superiores a los de los hombres en cuanto a las dificultades asociadas con la motilidad, el dolor articular, las dificultades para mantener el equilibrio, la sequedad de la piel, el descenso del grosor del pelo, la tristeza, la ansiedad y en la pérdida de interés sexual. Cuarenta y tres participantes

manifestaron percibir que estaban envejeciendo de manera prematura (el 80% de las mujeres y el 18% de los hombres; $p < 0,001$) (99)

6.3.4. La menopausia en las mujeres con infección por el VIH: tratamiento y monitorización.

En la actualidad la THS no está recomendada para aliviar los síntomas de la menopausia, salvo en situaciones en las que el beneficio supere los riesgos, al haberse demostrado riesgo de desarrollar cáncer de mama. En cualquier caso, si se utiliza debe ser durante el menor tiempo posible y en la mínima dosis eficaz con efecto sobre los síntomas. (100). En las mujeres con infección por el VIH además existiría un problema añadido; las interacciones existentes entre los Inhibidores de la proteasa y los estrógenos.

Existen alternativas bien establecidas a la THS tanto para la prevención de la enfermedad coronaria vascular como para evitar la osteoporosis. Además, existen otras opciones para el tratamiento de los síntomas asociados a la menopausia pero son algo menos eficaces. (Tabla 1) (100). Siempre se debe recomendar la realización de ejercicio, el control del peso, una dieta equilibrada rica en calcio y no fumar.

En las mujeres infectadas por el VIH, existen una serie de pruebas diagnósticas preventivas o cribados similares a los que se realizan en la población general en la menopausia, pero dado su especial riesgo de desarrollo de ciertos cánceres especialmente los asociados a VPH, el aumento del riesgo cardiovascular, la mayor pérdida de DMO, y la posibilidad de deterioro cognitivo o síndromes depresivos, en esta población, se deberán realizar evaluaciones periódicas especiales (Tabla 2).

RECOMENDACIONES

1. Todas las mujeres independientemente de su edad deben recibir consejo e información sobre la infección por el VIH y las estrategias para reducir la transmisión por VIH. Nivel A-III.
2. Se deben seguir las recomendaciones habituales del TAR en población adulta, con especial mención al inicio más temprano de tratamiento antirretroviral recomendado en mayores de 50 años para evitar el deterioro inmunológico y el desarrollo de eventos no sida. Nivel B-II.

3. Se recomienda 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 Nivel A-III.

4. Se recomienda evaluar la edad de aparición de la menopausia, los síntomas asociados a la misma y otros problemas tales como son el riesgo cardiovascular, la reducción de la DMO, los problemas emocionales y el envejecimiento prematuro. Nivel A-III.

Tabla 1. Alternativas a la terapia hormonal sustitutiva

Alternativas a la terapia hormona sustitutiva	
Síntomas y Signos	Tratamiento Alternativo
Sofocos	Paroxetina Gabapentina Clonidina Preparados fitoterápicos, principalmente fitoestrógenos (isoflavonas de soja)
Sequedad vaginal/ atrofia vaginal	Lubricantes acuosos y preparados de estrógenos vaginales
Prevención o tratamiento de la osteoporosis	Bifosfonatos, Calcitonina Dejar de fumar Disminuir el consumo de alcohol Aumentar la actividad física Suplementos de vitamina D y Calcio y mejorar la nutrición

Tabla 2. Evaluaciones rutinarias en las mujeres infectadas por VIH menopáusicas

Procedimiento	Frecuencia
Evaluación ginecológica Visualización de genitales externos, vagina y cervix. Examen pélvico bimanual y tacto rectal	Basal, anual o con mayor frecuencia si hay problemas
Citología vaginal de cervix	Basal y a los 6 meses, después anual mientras sea normal
Cribado (Papanicolau test)	Las citologías anormales se repetirán cada 3-6 meses o hasta tener 2 citologías normales
Citología anal	Basal y anualmente en mujeres con historia de condilomas anogenitales o citología patológica vaginal o cervical
Citología de cervix tras histerectomía	Anual si: <ul style="list-style-type: none"> ▪ La histerectomía se realizó por displasia de alto grado, VPH anigential, displasia de cerviz 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 Chlamydia: basal y anual
Mamografía	Anual desde los 40 años
Densidad mineral ósea (DMO)	Basal en la menopausia y después de los 50 años. La frecuencia posterior no está determinada
Riesgo cardiovascular	Cálculo del riesgo
Alteraciones cognitivas	Cribado 1 vez al año si no existe deterioro
Evaluación depresión y ansiedad	Cribado 1 vez al año si no existe clínica

7. EVOLUCION DE LA INFECCION VIH EN LAS MUJERES.

7.1. Introducción.

La evolución de la infección por el VIH podría tener aspectos diferenciales en mujeres y hombres en relación con factores genéticos, biológicos (hormonales e inmunológicos), psicosociales y socioeconómicos, con distinto impacto sobre las mujeres y los varones. Sin embargo, la gran heterogeneidad de los estudios existentes, en cuanto a diseño, objetivos de los mismos, características de la población, etc., no permiten hacer comparaciones que permitan extraer conclusiones fiables.

7.2. ¿Existen diferencias en las cifras de CD4 y carga Viral del VIH entre mujeres y hombres?

La cifra de linfocitos CD4 y la carga viral VIH son los dos marcadores pronósticos más importantes de la infección por VIH, en base a los que se hacen, especialmente a la cifra de linfocitos CD4, las recomendaciones sobre el inicio del TAR.

Por razones no completamente conocidas, donde se implican mecanismos genéticos y hormonales, las mujeres, a lo largo de su vida, independientemente de si están o no infectadas por el VIH, tienden a tener cifras de linfocitos CD4 más elevados que los varones. Estudios de seroconvertidores de la era pre-TARGA, ya demuestran 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 (101). En la época del TARGA, otro estudio llevado a cabo en 423 pacientes (7% mujeres) demuestra, que aquellos pacientes que mantienen a lo largo del seguimiento de 4 años una carga viral ≤ 1000 copias/ml continúan ganando CD4, independientemente de su inmunosupresión basal y, entre los factores relacionados con esta ganancia de CD4, se encontraba el sexo femenino (102). Por el contrario, otro estudio longitudinal de cohortes demostró sin embargo, una mayor rapidez en la caída de linfocitos CD4 en las mujeres que en los hombres antes de iniciar el TAR (103).

Respecto a la carga viral, un estudio realizado en el grupo colaborativo europeo en 118 recién nacidos infectados VIH seguidos durante 15 años, puso de manifiesto que, tras el nacimiento, se alcanza el pico de carga viral a los 3 meses, reflejando

un cuadro de primoinfección, siendo ésta sensiblemente superior en las niñas que en los niños, con una diferencia mayor de 1 log, para posteriormente, a partir de los 4 años ser inferior en la niñas (0,25-0,5 log₁₀) con una progresión clínica hasta una enfermedad grave o la muerte hasta esta edad más rápida en las niñas, para posteriormente ser más lenta que la de los niños, aunque sin diferencias estadísticamente significativas (104).

En población adulta, varios estudios han demostrado que tras la seroconversión, las mujeres presentan niveles de carga viral inferiores a la de los hombres y cifras más elevadas de células CD4 (101, 105-107). Dos metanálisis publicados en 2002, cada uno de los cuales incluye 12 estudios, muestran que las mujeres tienen concentraciones de carga viral VIH hasta un 41% inferiores a los hombres, tras ajustar por nivel de linfocitos CD4 (108-109). Un estudio longitudinal en seroconvertidores UDI, demostró que tras la seroconversión, los niveles de carga viral VIH son inferiores en las mujeres que en los hombres pero estos niveles tienden a elevarse más rápidamente en las mujeres que en los hombres, para acabar convergiendo (107), hecho que no se constata en otro estudio, en el que estas diferencias en las concentraciones de ARN del VIH se mantienen tras la seroconversión, a lo largo del tiempo, y difieren según la categoría de transmisión (106). La repercusión clínica de estos hallazgos respecto a las diferencias en las concentraciones de carga viral entre varones y mujeres no parece que tengan relevancia ni en la progresión a sida ni en la mortalidad (105).

7.3. ¿Es diferente la evolución de la infección VIH en las mujeres respecto a los hombres?

7.3.1. Era pre TARGA

Varios estudios de la época pre-TARGA mostraron que las mujeres presentaban una supervivencia menor tras el diagnóstico de sida que los hombres (111) a diferencia de otros que no demostraban esta peor evolución en la mujer (112). Probablemente, las diferencias en cuanto al pronóstico entre hombres y mujeres, más que a diferencias biológicas, estaban relacionadas con un menor acceso a los servicios sanitarios y al tratamiento en las mujeres respecto a los varones. En estudios de seroconvertidores y ajustados por edad, sin embargo, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, la progresión de la mujer a sida y muerte parece ser algo más lenta que la de los hombres (101).

7.3.2. Era TARGA.

7.3.2.1. Infección aguda.

Existe muy poca información sobre la presentación clínica de la infección aguda por el VIH en las mujeres, así como sobre la evolución posterior tras ésta. Un estudio multicéntrico reciente en una cohorte de seroconvertidores de EEUU, Australia, Canadá y Brasil, demuestra que tras la seroconversión, existen diferencias relacionadas con el sexo y la etnia, no sólo en el nivel de viremia VIH y CD4 sino también en los síntomas clínicos, siendo mayor en las mujeres de etnia blanca que en no blancas. Las mujeres durante la infección aguda presentan menos síntomas clínicos que los hombres, especialmente las mujeres de etnia no blanca, y aunque no hubo diferencias en cuanto a respuesta al TAR, las mujeres doblan la proporción de enfermedades relacionadas con el VIH y sida que los hombres, especialmente las mujeres de etnia no blanca y esto se relaciona muy probablemente con factores socioeconómicos y de acceso a los cuidados sanitarios, más que con factores biológicos. (112)

7.3.2.2. Estudios en seroconvertidores.

Tras la introducción del TARGA, varios estudios de seroconvertidores han mostrado, aunque sin diferencias estadísticamente significativas, una mejor evolución clínica en las mujeres respecto a los hombres. Así, un estudio reciente realizado en Europa, Australia y Canadá en seroconvertidores UDVP, muestra que las mujeres presentan un menor riesgo de progresión a sida y muerte que los hombres, con diferencias en las enfermedades indicativas de sida, con menor riesgo de desarrollo de complejo demencia-sida, tuberculosis, sarcoma de Kaposi y linfoma respecto a los hombres (113)

Otros estudios sin embargo, no corroboran estos hallazgos y muestran que las mujeres y los UDVP tienen una menor supervivencia libre de síntomas que los hombres tras la introducción del TAR (114)

7.3.2.3. Evolución tras el TAR.

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 inmunoviológicos (5) mientras otros demuestran una mejor respuesta inmunoviológica en las mujeres, tanto naïve como pretratada, con tasas de progresión a muerte y sida más lenta, sin que estas diferencias sean explicables por una mayor adherencia al tratamiento. (115)

7.4. Embarazo y progresión de la infección VIH en la mujer.

En la era previa al TARGA, el embarazo se había señalado como un factor pronóstico negativo en las mujeres. Este mal pronóstico estaría, al parecer, más relacionado con la falta de acceso a los servicios sanitarios en los países en desarrollo que con el embarazo en sí. De este modo, entre 1997 y 2004, un estudio de cohortes observacional de 759 mujeres con VIH, de las que el 18% había tenido más de un embarazo y el 71% había recibido TAR, mostró que el embarazo se asoció con un menor riesgo de progresión de la infección por el VIH y esto podría estar en relación con el mejor control de la situación inmunitaria de la mujer embarazada. (115)

7.5. Aspectos diferenciales clínicos entre mujeres y varones.

En general, no existen grandes diferencias en relación a la presentación clínica y el espectro de las enfermedades definitorias de sida en las mujeres respecto a los varones, salvo en lo que se refiere al sarcoma de Kaposi y las enfermedades ginecológicas, específicas de las mujeres. Por razones no totalmente conocidas, el sarcoma de Kaposi es extraordinariamente raro en las mujeres, y tiene lugar en menos del 2% de las mujeres con sida; en ellas se ha descrito una presentación más agresiva que en los varones, con mayor afectación visceral y localización en lugares atípicos (116) aunque estas diferencias no son tan grandes si se comparan sólo con hombres heterosexuales.

RECOMENDACIONES

1. Son necesarios estudios bien diseñados que aporten información sobre las posibles diferencias en la evolución inmunoviológica y clínica entre hombre y mujeres y valorar la repercusión que dichas diferencias pudieran tener sobre las recomendaciones del tratamiento antirretroviral en función del sexo. Nivel C-III

8. NEOPLASIAS

8.1. Introducción.

En el presente capítulo se hace una revisión de las neoplasias que aparecen en las mujeres con infección por el VIH. Para hacerlo más comprensible, tras la introducción se han clasificado las neoplasias en 2 grupos: aquellas que aparecen exclusivamente en la mujer, que constituyen el grueso del texto y las que apareciendo en ambos sexos tienen una frecuencia o unas características en el sexo femenino que hacen que sea importante su descripción.

Inicialmente, la mayor parte de las complicaciones que presentaban las personas enfermas de sida eran de origen infeccioso. En los últimos años, debido al uso de la TAR y a la profilaxis de las principales infecciones oportunistas, ha aumentado la supervivencia y han cobrado protagonismo otras enfermedades, fundamentalmente de tipo tumoral, menos frecuentes en épocas previas. En la actualidad, puede diagnosticarse un cáncer en un 25-40% de los y las pacientes con VIH presentando una mortalidad próxima al 30%, mientras que en las épocas previas al TAR sólo el 10% de las muertes en esta población era de origen tumoral (11, 117-118).

Desde las primeras descripciones de la infección por el VIH, una serie de neoplasias indicativas de inmunodeficiencia celular como el sarcoma de Kaposi (SK) y los linfomas no Hodgkinianos (LNH), fueron consideradas criterio diagnóstico de sida. Posteriormente, se observó que las mujeres VIH positivas desarrollaban con más frecuencia neoplasia cervical intraepitelial (CIN) asociada al VPH y carcinoma cervical invasivo, de tal forma que el cáncer de cuello uterino forma parte desde 1993 de las enfermedades definitorias de sida (119).

Por otro lado, desde los inicios de la epidemia se han diagnosticado, de forma escasa durante los primeros años y con frecuencia creciente a partir de la introducción del TAR, neoplasias que no son indicativas de inmunodeficiencia y que no siempre tienen origen viral. Estos tumores pueden comportarse de forma más agresiva o su incidencia es más elevada, sin significación estadística, que en la población no VIH. Las dos más importantes en este sentido son el linfoma de Hodgkin (LH) y la neoplasia de canal anal (11,117-118).

Todos ellos, con la excepción lógica del CIN, pueden afectar tanto a hombres como a mujeres con infección por VIH. Hay algunos que son más frecuentes en varones, como el SK (excepcional en las mujeres), el carcinoma anal, los linfomas tanto

Hodgkin como no Hodgkin, o el carcinoma de pulmón pero cuando aparecen en mujeres, tienen, en ocasiones, un comportamiento especial. Existen además, neoplasias que por su naturaleza aparecen específicamente en las mujeres y en las que la coexistencia de la infección por VIH hace que su comportamiento clínico y la actitud terapéutica sean, en ocasiones, diferentes. Dividiremos el texto según estos grupos, analizando la etiopatogenia, la clínica y las posibilidades diagnósticas, terapéuticas y de prevención de las más importantes.

8.2. Tumores que aparecen exclusivamente en las mujeres.

8.2.1. Carcinoma de cervix.

Las neoplasias del aparato genital femenino constituyen aproximadamente el 20% de los tumores viscerales en las mujeres, siendo el carcinoma de cérvix el más frecuente. En general, su incidencia es mayor en aquellas mujeres con antecedentes de relaciones sexuales y gestaciones precoces, con múltiples parejas sexuales y con historia de ITS. Cada año se diagnostican en el mundo aproximadamente 490.000 nuevos casos y hay 270.000 muertes a causa del mismo. En la década de los noventa se estableció que el VPH, virus DNA con tropismo para el tejido epitelial humano que puede condicionar transformación celular maligna, era el factor etiológico del cáncer cervical de células escamosas y se identificaron los genotipos relacionados con el mismo encontrándose en casi el 100% de los casos. Se han identificado más de 120 genotipos y son el 16 y el 18 los que con mayor frecuencia se relacionan con la aparición de neoplasias (119).

En mujeres con infección por el VIH se ha descrito una incidencia de CIN mayor que en las no infectadas, estimándose en algún estudio una incidencia hasta cinco veces superior en población VIH positiva. De igual forma, el riesgo de carcinoma invasivo es 5-8 veces superior si se compara con mujeres de la misma edad.

8.2.1.1. Manifestaciones clínicas y diagnóstico

El carcinoma de cérvix es un tumor de crecimiento lento que se origina en la unión escamo-columnar. Los síntomas más frecuentes son el flujo y/o el sangrado vaginal y sobre todo, la hemorragia postcoital. Sin embargo, en la mayoría de las ocasiones y salvo en situaciones de enfermedad muy avanzada, las pacientes están asintomáticas en el momento del diagnóstico por lo que éste se hace en una exploración ginecológica de rutina. Debe realizarse siempre una citología y una colposcopia con biopsia si en la primera se observa algún tipo de displasia o si

existen lesiones sospechosas en la exploración física. Las revisiones con test de Papanicolau deben efectuarse cada 6 meses tras el diagnóstico de la infección por VIH y anualmente una vez obtenidos 2 resultados negativos. En un estudio que valoraba la relación coste-eficacia en un grupo de mujeres VIH positivas, se demostró que si además de la citología se realizaba una determinación de VPH se mejoraban los resultados. Por ello se aconseja, que después de obtenerse 2 citologías negativas se realice una revisión cada 6 meses a las mujeres que tienen DNA del VPH detectable y anual al resto (119,120).

8.2.1.2. Clasificación histopatológica.

La progresión de la infección por VPH a cáncer cervical se acompaña de una secuencia de cambios histológicos y citológicos que se esquematizan en las tablas 1 y 2. En la tabla 3 se describen los estadios del cáncer cervical invasivo.

8.2.1.3. Pronóstico y tratamiento.

Los principales factores involucrados en el pronóstico son la cantidad de masa tumoral y la extensión de la misma. Por ello, es de vital importancia un diagnóstico precoz. El tratamiento no difiere del que se realiza en mujeres VIH negativas, pero su enfoque debe ser, en la mayoría de las ocasiones más agresivo, porque son pacientes más jóvenes y con una esperanza de vida mejor que la de otros con sida más inmunodeprimidos o con infecciones oportunistas concomitantes. El pronóstico depende de la precocidad del diagnóstico y el tratamiento al igual que en las pacientes seronegativas se basa en la cirugía y la radioterapia. La cirugía está reservada para tumores en estadio I (Tabla 3) y la radioterapia se emplea en todos los estadios excepto en el IVB en el que se utiliza la quimioterapia (cisplatino y topotecan) con fines paliativos.

Además de la terapia específica de la neoplasia debe administrarse TAR de forma precoz lo que contribuye a mejorar la situación inmunológica, el aclaramiento del VPH e incluso en ocasiones facilita la regresión de un CIN de tal forma que en la actualidad, la presencia de CIN es indicación de inicio de TAR. Manteniendo la cifra de linfocitos CD4+ superior a 350 por mm³ se consigue que la incidencia de alteraciones citológicas sea igual a la de las mujeres sin necesidad de TAR.

8.2.1.4. Profilaxis.

Por su relación directa con la infección con el VPH y la demostración de la eficacia de la vacuna frente a dicho virus en la población inmunocompetente, hay autores que recomiendan su utilización de forma rutinaria en pacientes VIH positivas. En España actualmente existen dos vacunas disponibles, una de ellas protege contra los virus tipo 6, 11, 16 y 18 y, la otra contra los tipos 16 y 18. Queda por establecer el momento adecuado de la vacunación y la duración de la protección.

La figura 1 muestra la actitud a seguir tras la primera citología para despistaje de carcinoma de cérvix en las mujeres con infección por VIH.

8.2.2. Neoplasia de vagina y vulva

Los carcinomas de vagina y vulva son mucho menos frecuentes que el de cérvix y su pico de incidencia en la población general se sitúa entre los 60 y los 80 años. De forma excepcional, se diagnostican en mujeres menores 45 años y dentro de éstas la mayoría son VIH positivas. La neoplasia vulvar intraepitelial y la neoplasia vaginal intraepitelial son precursoras del cáncer de vagina y vulva y son más frecuentes en las mujeres con infección por VIH. Puesto que la mayoría de las pacientes están asintomáticas o presentan únicamente prurito vulvar o flujo vaginal, es muy importante la exploración ginecológica rutinaria para hacer un diagnóstico precoz. El agente responsable es el VPH y se recomienda como prevención la vacunación frente a los genotipos oncogénicos 16 y 18 (117,118).

Al igual que en el caso de las lesiones de cérvix, la incidencia y severidad de las lesiones vulvares y vaginales premalignas se correlacionan con la inmunodepresión. Por ello, la administración de TAR es, además de la escisión quirúrgica de las lesiones, fundamental para el control de la enfermedad.

8.2.3. Carcinoma de mama.

Los casos de carcinoma de mama publicados en mujeres con infección por el VIH son escasos. Su incidencia no se encuentra incrementada en este grupo de pacientes y en la mayoría de los casos descritos no existe una inmunosupresión tan profunda como para pensar que su presencia pueda influir en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, una vez que se ha manifestado el carcinoma de mama, la evolución de las pacientes es peor y el comportamiento del tumor muy agresivo,

siendo la supervivencia menor a la observada en las mujeres VIH negativas para el mismo grupo de edad.

En varias series que estudian TNDS, se observa que el cáncer de mama tiene una frecuencia menor de la esperada (11,117-122). Este hallazgo sería compatible con la idea de que la activación inmune puede facilitar la carcinogénesis y por existir inmunodepresión se reduce este riesgo. Un interesante estudio de Hessol et al (122) ha encontrado que esta baja incidencia está específicamente ligada a las variantes de VIH con tropismo CXCR4, receptor que con frecuencia expresan también las células hiperplásicas o neoplásicas de la mama.

8.2.4. Coriocarcinoma.

La presencia de VIH no parece ser un factor de riesgo añadido para el desarrollo de coriocarcinoma pero su mortalidad y el riesgo de enfermedad metastásica es mayor que en las mujeres inmunocompetentes.

8.2.5. Carcinoma de ovario y de cuerpo uterino.

Son pocas las publicaciones que hacen referencia a estas neoplasias en la mujer con VIH. La incidencia de cáncer de cuerpo uterino, al igual que el de mama, es menor que en la población general y se reduce todavía más en mujeres mayores de 50 años. Sin embargo en el de ovario no se observan diferencias significativas (121).

8.3. Tumores no exclusivos de las mujeres.

8.3.1. Neoplasia anal.

Es una neoplasia con importancia creciente en los últimos años, que guarda relación con estados crónicos de inmunodeficiencia y está asociada con los genotipos oncogénicos del VPH. La precocidad en las relaciones sexuales, la existencia de condilomas genitales, las ITS y la coinfección con VIH favorecen su desarrollo. Es más frecuente en varones homosexuales, pero también se han descrito casos excepcionales en mujeres. Tandon et al (123) realizaron un estudio observacional en 100 mujeres VIH positivas a las que realizaron citología cervical y anal con búsqueda de VPH y encontraron citología anal anormal en 17, de las que 16 eran portadoras de VPH. En el análisis multivariante, la presencia de citología anormal se correlacionó con recuentos de linfocitos CD4+ menores a 200 mm³, historia de ITS y citología cervical anormal de forma simultánea.

En el 90% de los casos es un carcinoma escamoso y los síntomas son dolor local y tenesmo. En ocasiones pueden detectarse masas o nódulos en la zona anal. La extensión, al igual que en el carcinoma de cérvix es fundamentalmente local con afectación de los ganglios inguinales. El tratamiento de elección, además de la administración de TAR, es la cirugía, aunque también tienen su indicación la radioterapia y la quimioterapia, según la extensión del tumor.

En la era TARGA, al contrario de lo que sucede con SK y LNH, se ha observado en diferentes estudios un incremento significativo en la incidencia de carcinoma anal (11,117-118). Rara vez se realiza un tacto rectal durante la visita de una paciente con VIH a sus revisiones periódicas en la consulta. Sin embargo, dado que es una enfermedad en la que el diagnóstico temprano condiciona el pronóstico, debería incorporarse no sólo el tacto rectal sino también la inspección anal y perianal, una citología anal y un cribado para detectar la presencia de VPH en la valoración habitual a aquellas pacientes con y sin síntomas, en las que se esté realizando una técnica de cribado de cáncer de cérvix.

En la tabla 2 se definen las alteraciones citológicas que se pueden observar tras una citología anal (clasificación similar a la citología cervical) y en la figura 2 se esquematiza el diagnóstico y manejo de la displasia anogenital asociada al VPH para despistaje del carcinoma anal en las mujeres con infección por VIH.

8.3.2. Hepatocarcinoma.

En grandes estudios observacionales se describe que el hepatocarcinoma es siete veces más frecuente en los pacientes con infección por VIH que en la población general. Es un tumor que aparece de forma predominante en varones y hay autores que especulan que podría ser porque los andrógenos tienen un papel inductor y los estrógenos protector. Este hecho y que su desarrollo va ligado a la coinfección por virus hepatotropos (hepatitis B, hepatitis C), también más frecuente en los varones, hace que no existan en ninguna serie de TNSD referencias a un comportamiento diferente del hepatocarcinoma según el sexo.

8.3.3. Carcinoma de pulmón.

En la población general, el carcinoma de pulmón es la causa más frecuente de mortalidad en ambos sexos. La mayoría de los casos aparecen en pacientes con recuentos de linfocitos CD4+ entre 150 y 300 por mm³ y los carcinomas no microcíticos, al igual que en la población no VIH, son los más frecuentes. Sus

manifestaciones clínicas y pautas de tratamiento son las mismas que en la población general.

Su incidencia se ha incrementado en los últimos años y parece ser más dependiente de la edad y del consumo de tabaco que de la inmunodepresión. Herida et al (117) analizaron 651 TNDS (112 de pulmón, 13 en mujeres) y encontraron que el riesgo relativo fue mayor en las mujeres que en los hombres fundamentalmente si recibían TAR. Sin embargo, Levine et al (124) en un estudio que compara la incidencia de cáncer de pulmón entre 2.651 mujeres VIH positivas con 898 VIH- observaron que, si bien la incidencia fue en todas mayor de la esperada, ésta no se vio influida por la presencia o no del VIH y en las VIH positivas fue igual recibieran o no TAR. Un dato importante de este estudio es que todas las mujeres que desarrollaron cáncer de pulmón fueron fumadoras.

8.3.4. Tumores gastrointestinales.

Los tumores de esófago y estómago, aunque poco frecuentes, tienen una incidencia más elevada en los y las pacientes con VIH y su aparición se considera más ligada al tabaco que a la inmunodepresión. En la serie de Herida et al fueron menos frecuentes en las mujeres que en los hombres y el uso de TAR no influyó en su desarrollo. Las manifestaciones clínicas no difieren de las observadas en la población general.

8.3.5. Sarcoma de Kaposi y linfomas.

El SK es la neoplasia más frecuente en las personas con infección por VIH y aunque su incidencia es 20.000 veces superior a la de la población general, en las mujeres es un tumor excepcional. En nuestro medio existe una disminución progresiva de su incidencia desde la generalización de TAR, pero en los países empobrecidos, fundamentalmente en África, continua siendo un problema importante en ambos sexos. Mosam et al (125) encontraron que su incidencia es igual en hombres y mujeres presentando éstas últimas la enfermedad a edades más tempranas y con una agresividad mayor que en los varones.

Los LNH y los LH son también más frecuentes en los varones con infección por VIH y las manifestaciones clínicas en las mujeres no difieren de las que en ellos se observan. Sin embargo, en el caso de las mujeres tiene especial importancia la posibilidad de aparición de estas neoplasias durante el embarazo por las complicaciones terapéuticas y condicionantes pronósticos que conlleva.

RECOMENDACIONES

1. En el primer año tras el diagnóstico de la infección por el VIH se recomienda realizar dos citologías cervicales (una cada seis meses) y, si ambas son normales, se repetirá una citología anual, incluyendo inspección del ano, vulva y vagina. Nivel 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. Nivel C-II.
2. El tratamiento del cáncer invasivo sigue las mismas pautas que el que se realiza en mujeres no infectadas por el VIH Nivel C-II, debiendo además iniciarse TAR de manera precoz Nivel A-II.
3. Para las mujeres con infección por 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 ano-genitales Nivel B-II.

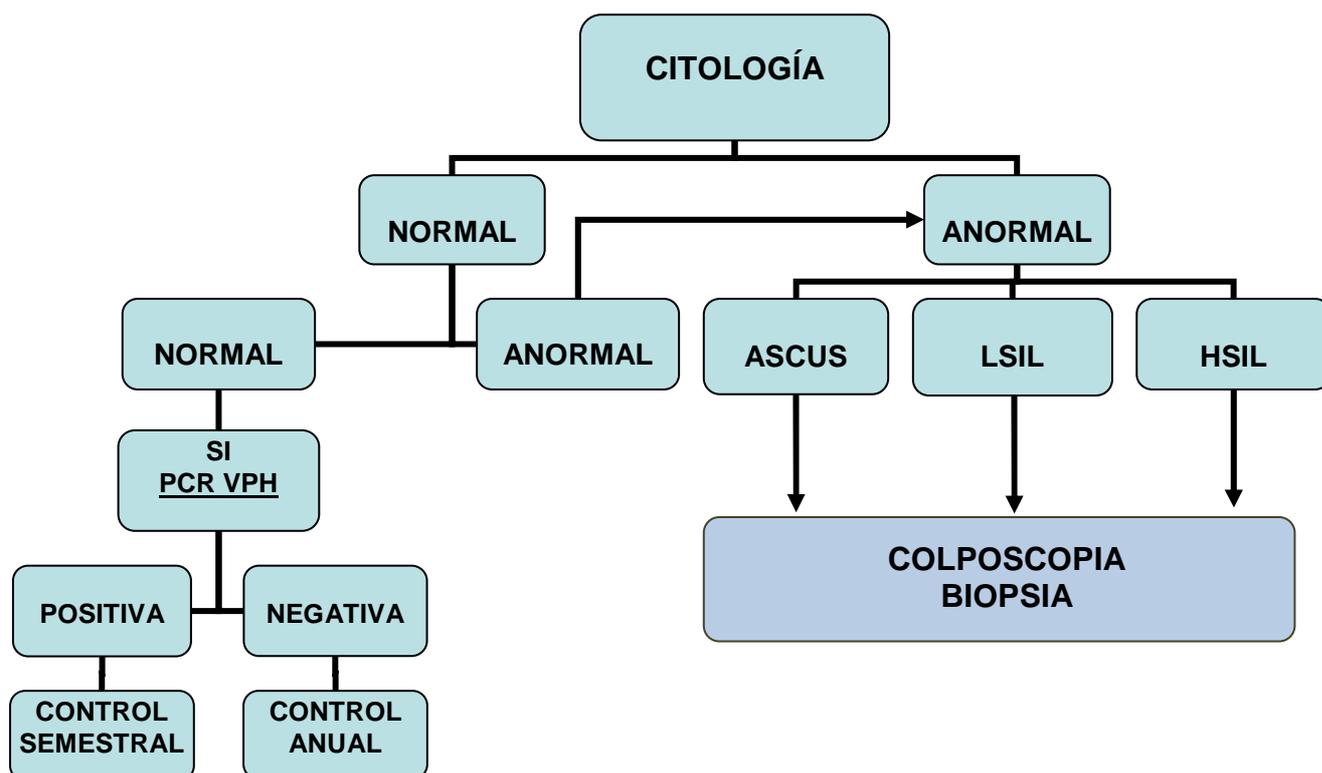


Figura 1: Actitud a seguir tras la primera citología para despistaje de carcinoma de cérvix en las mujeres con infección por VIH.

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

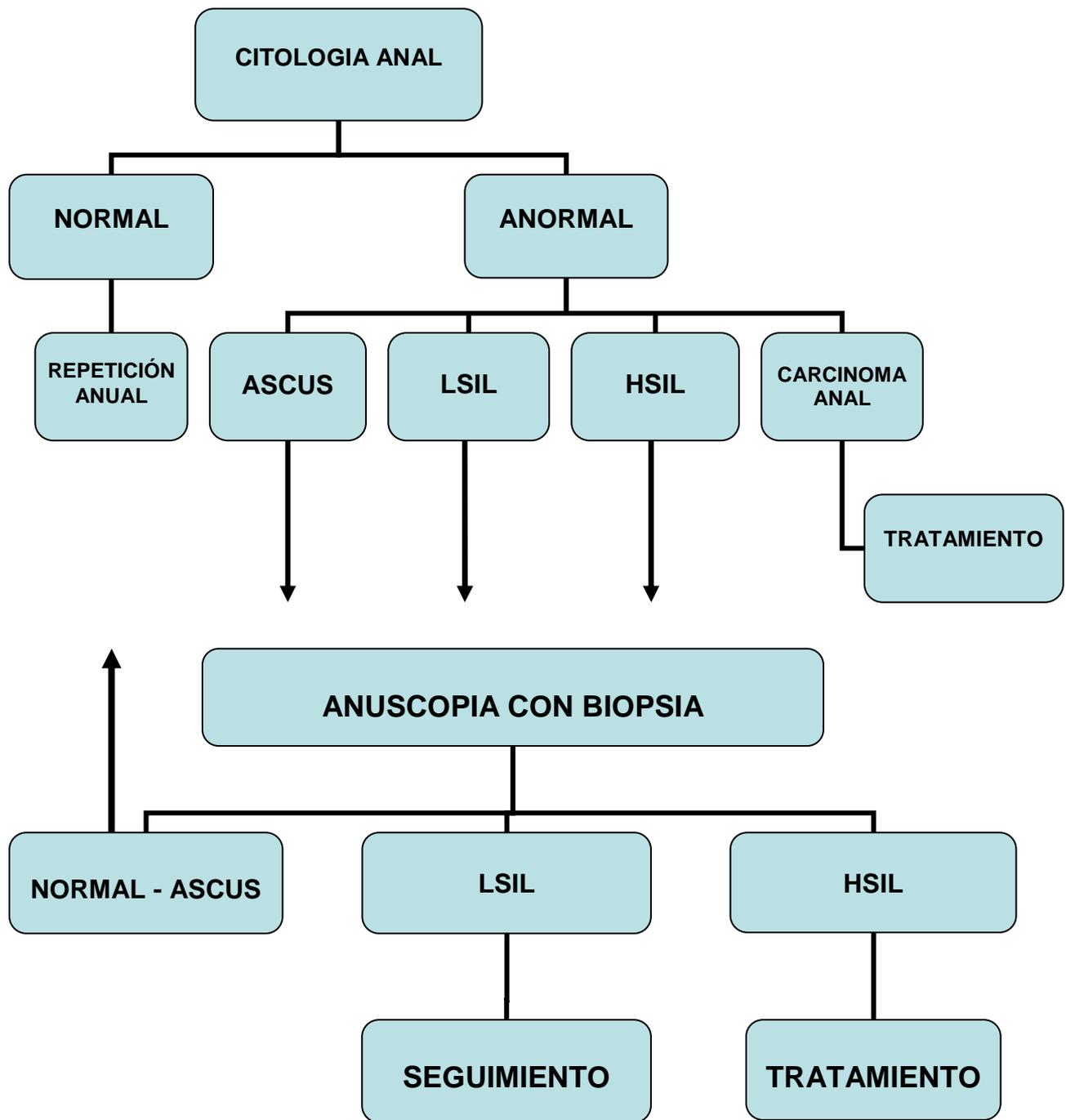


Figura 2: Esquema para el diagnóstico y manejo de la displasia anogenital asociada al VPH para despistaje del carcinoma anal en las mujeres con infección por VIH (modificado de <http://clinicaloptions.com/ccohiv2008>).

ASCUS: Células escamosas atípicas de significado incierto; LSIL: Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado; HSIL: Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

Tabla 1: Clasificación histológica de las neoplasias cervicales intraepiteliales (CIN)
<p><u>CIN 1:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lesión de bajo grado ○ Se observan cambios celulares displásicos en el tercio basal del epitelio cervical ○ En el 70-90% de los casos se produce regresión espontánea
<p><u>CIN 2:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lesión de alto grado ○ Se observan cambios celulares displásicos en los 2/3 basales del epitelio cervical ○ Se produce regresión espontánea sólo en el 50% de los casos
<p><u>CIN 3:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lesión de alto grado (anteriormente llamada displasia severa o carcinoma "in situ") ○ Se afecta todo el epitelio ○ Se produce progresión hacia carcinoma invasivo en el 70% de los casos

Tabla 2: Clasificación citológica de las lesiones escamosas a nivel cervical y anal (Sistema de clasificación de Bethesda)
Normal
<p>ASCUS</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Células epiteliales escamosas de significado incierto
<p>LSIL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lesión escamosa intraepitelial de bajo grado
<p>HSIL</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Lesión escamosa intraepitelial de alto grado

Tabla 3. Clasificación por estadios del carcinoma cervical invasivo

Estadio	Descripción
IA1	El carcinoma cervical invasivo sólo es visible microscópicamente. Hay invasión del estroma menor de 3 mm y la lesión no es mayor de 7 mm.
IA2	Existe invasión del estroma entre 3 y 5 mm y la lesión no es mayor de 7 mm
IB1	Lesiones limitadas a cérvix de tamaño no superior a 4 cm o lesiones preclínicas mayores a las observadas en el estadio IA
IB2	Lesiones limitadas a cérvix mayores de 4 cm
IIA	El carcinoma sale del cérvix e invade los dos tercios superiores de la vagina
IIB	El carcinoma se extiende fuera del cérvix afectando a los parametrios pero no alcanza las paredes de la pelvis
IIIA	El tumor afecta los dos tercios inferiores de la vagina pero no sale fuera de la pelvis
IIIB	Hay extensión pélvica y se puede producir hidronefrosis
IVA	El carcinoma sale de la pelvis y puede afectar la mucosa de la vejiga o del recto
IVB	Metástasis a distancia

(Adaptado de Creasman WT, Gynecol Oncol 1995; 55: 157 según modificación de <http://www.uptodate.com>)

9. TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL EN LAS MUJERES.

9.1. Introducción.

Hasta hace relativamente poco tiempo no se disponía de datos específicos de fármacos y mujeres. Hasta 1993 se excluía su participación en ensayos clínicos y se extrapolaban los datos de toxicidad, seguridad y eficacia de hombres a mujeres. Tradicionalmente no se incluye a las mujeres en edad fértil en los distintos ensayos clínicos sobre todo de fármacos nuevos. En 1993 la FDA obligó a la inclusión de mujeres en los ensayos clínicos aunque en general sólo constituyen de un 12 a un 23% de los participantes en los mismos, salvo excepciones. Si analizamos los ensayos clínicos más recientemente realizados que han sido claves para modificar las pautas de tratamiento o que utilizan nuevos fármacos, la proporción oscila entre un 10 y un 37%. (Figuras 1 y 2).

En 1997 la FDA ya plantea la necesidad de conocer la máxima información sobre el fármaco en todas las fases de investigación, como las dosis para las distintas edades, grupos, sexos, y subgrupos raciales, y utilizar esa información para la selección del paciente, de la dosis y el etiquetado del producto.

En general, las mujeres están poco representadas en los ensayos clínicos y se necesitan estudios con el poder estadístico suficiente para poder realizar comparaciones por sexo. (2, 126) Ya existen cohortes de mujeres que están proporcionando mucha información: WIHS (women's interagency HIV study) o HERS (The HIV epidemiology research study). Se ha publicado recientemente el estudio GRACE en el que se trata de evaluar las diferencias existentes entre mujeres y hombres que han recibido tratamiento previo en cuanto a eficacia y efectos adversos una vez cambian la pauta por una que contiene darunavir. (127) En los últimos años los ensayos clínicos en los que se está reclutando específicamente a mujeres se están realizando en países con pocos recursos, sobre todo en el África subsahariana y el sudeste asiático.

Si revisamos la presencia de las mujeres en las guías, solo aparecen cuando se tratan aspectos reproductivos para decidir si se les pauta o no efavirenz, o cuando se está planteando la administración de Nevirapina en una mujer naïve, la cifra de CD4 (no se recomienda en mujeres naïves con CD4 por encima de 250 cel/mcl)

Figura 1. Proporción de mujeres en estudios clínicos claves

Estudio	n	% mujeres
2NN	1216	37%
GS-903	602	26%
Abbott M98-863	653	20%
ACTG5095	1147	19%
ACTG384	980	18%
GS-934	509	14%
DMP-006	450	14%

Figura 2. Últimos estudios aleatorizados, proporción de mujeres participantes

Sin TAR previo	n	Fármacos	Proporción de mujeres
5142	753	EFV VS LPV/r	20%
CASTLE	883	ATV/r vs LPV/r	31%
ARTEMIS	689	DRV+RTV vs LPV/r	30%
M02-418	190	LPV/r QD vs BID	21%
KLEAN	878	LPV/r vs Fos-APR+RTV	22%
GEMINI	337	SQV+RTV vs LPV/r	22%
STARTMRK	198	RAL vs EFV	20%
MERIT	740	MRV vs EFV	29%
Rescate	n	Fármacos	Proporción de mujeres
TITAN	595	DRV+RTV vs LPV/r	21%
MOTIVATE	585	MRV vs OBR	10%
BENCHMRK	589	RAL vs PBO	12%
RESIST	1159	TPV+RTV vs CPI	12.6%
POWER	201	DRV+RTV vs CPI	12%
BMS045	358	ATV+RTV vs LPV/r	22%
CONTEXT	315	Fos-APV+RTV vs LPV/r	15%

Cada vez se dispone de más datos en los que se pone de manifiesto que la progresión clínica actualmente es similar en hombres y mujeres cuando se les administra el TAR adecuado y a tiempo. (114)

9.2. Datos farmacocinéticos.

A medida que se dispone de más conocimientos sobre la infección por el VIH parece más evidente que existen diferencias en relación con el sexo, tanto en los niveles de algunos de los FAR como en los distintos perfiles de toxicidad. Las mujeres experimentan mayores cambios en la distribución de la grasa corporal, mayor riesgo de presentar dislipemia, acidosis láctica, rash y disfunción hepática cuando se las compara con los hombres. Los factores de riesgo y los mecanismos involucrados en estas diferencias no están suficientemente aclarados y probablemente son múltiples. Se han propuesto varias hipótesis para explicar estos hechos:

1. Diferencias fisiológicas como son el peso corporal, la mayor proporción de tejido adiposo, la unión a proteínas, la absorción, la motilidad intestinal, la secreción de ácidos o la filtración glomerular.
2. El efecto directo de las hormonas sexuales sobre el metabolismo.
3. Variaciones tanto en la expresión como en la actividad de los genes y proteínas relacionadas con el transporte de fármacos.
4. Variaciones en las actividades de las enzimas implicadas en las fases 1 (oxidación, hidrólisis, catalizadas en su mayoría por el sistema del citocromo P450) y fase 2 (conjugación, inactivación) de la biotransformación de los fármacos. (7)

Los ensayos clínicos que investigan seguridad y eficacia de los fármacos antirretrovirales suelen incluir estudios en farmacocinética con un número pequeño de pacientes en los que las mujeres están poco representadas.

9.2.1. Evidencias de las diferencias farmacocinéticas de los antirretrovirales.

Existe un número muy limitado de estudios diseñados específicamente para valorar los parámetros farmacocinéticos en las pacientes mujeres. Uno de ellos es el realizado por Ghandi M et al. en la cohorte WIHS en el que se efectuaron diversas determinaciones farmacocinéticas a 225 mujeres que recibían combinaciones de TAR que incluían no análogos de nucleósidos. Se demostró que distintos factores como una dieta rica en grasas, el consumo de cocaína y de zumo de naranja, la

existencia de amenorrea, los niveles de albumina y de transaminasas modificaban significativamente las concentraciones de Nevirapina y de Efavirenz. (128)

Sin embargo, son algo más numerosos los estudios que incluyen comparaciones entre hombres y mujeres en la farmacocinética de los FAR.

9.2.1.1. Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido (AN).

Este grupo de fármacos requiere de la fosforilización intracelular para su activación. Por tanto, es la concentración de trifosfato intracelular, más que los niveles plasmáticos, la que se relaciona con la actividad antirretroviral del fármaco. A pesar de que el número de pacientes es reducido, varios estudios coinciden en demostrar que existe una mayor fosforilización intracelular de los AN en las mujeres comparada con la que se produce en los varones.

Uno de los estudios que muestra una evidencia más sólida es el realizado por Anderson et al. (129) en el que se analiza a 33 pacientes adultos que reciben Zidovudina, Lamivudina e Indinavir y efectúan 310 mediciones de trifosfato intracelular de ZDV y 3TC durante un periodo de 18 meses. Se observa que las concentraciones obtenidas en mujeres son mayores que las de los hombres (2,3 veces para ZDV y 1,6 veces para 3TC; con una $p < 0,001$) y además que las mujeres alcanzan la supresión virológica, con RNA VIH < 50 copias/mL, dos veces más rápido que los hombres. Sin embargo, hay otras publicaciones en las que no se confirman estos resultados.

En un estudio farmacocinético que compara las diferentes pautas de administración de Abacavir en tratamiento combinado, administrado en dosis única diaria como 600 mg o bien como 300 mg en dos veces al día, se efectúan mediciones del fármaco en plasma y de su metabolito activo intracelular, el carbovir trifosfato (CBV-TP). Se incluyen 34 pacientes en el análisis y se efectúan curvas de concentración – tiempo, midiendo el área bajo la curva AUC_{0-24h} y las concentraciones de CBV-TP al final del intervalo de dosis. Las conclusiones son que con ambos regímenes se obtiene concentraciones similares de carbovir trifosfato. Sin embargo, en el grupo de las mujeres la exposición es distinta a la de los hombres, siendo un 38% mayor de $ABC_{AUC_{0-24h}}$ ajustados a peso y 81% mayor de CBV TP ajustado a peso. No se observaron diferencias en la supresión virológica ni en la tolerabilidad. (130)

Apenas existe información sobre la influencia del sexo en la farmacocinética de Tenofovir. Pruvost et al realizaron un estudio piloto en el que se analizaron AUC, concentración máxima y mínima de TDF, plasmático y de su forma intracelular como metabolito difosforilado, en diversas combinaciones con otros fármacos antirretrovirales, Abacavir, Lamivudina y Lopinavir /Ritonavir. Obtuvieron que la concentración mínima media de TDF difosforilado fue superior en el grupo de mujeres con respecto al de varones sin evidenciarse otras diferencias significativas en el resto de los parámetros analizados. (131)

Se ha postulado que una de las posibles causas por las que las mujeres tratadas con AN experimentan un mayor número de efectos adversos podría deberse a un aumento de la activación intracelular en relación con la actividad enzimática de las kinasas intracelulares. Sin embargo, en ninguno de estos estudios se menciona que se haya observado una correlación entre el incremento en la concentración de los fármacos con una mayor toxicidad y por otra parte existen publicaciones que, aunque en ocasiones incluyen un número muy reducido de pacientes, no confirman estas diferencias de concentración y de aclaramiento de los fármacos. Se precisan estudios que aclaren la magnitud de estas diferencias y su trascendencia clínica.

9.2.1.2. Inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido (NA).

Esta familia de fármacos no precisa que se produzca una activación intracelular para ejercer su función y sus concentraciones plasmáticas se correlacionan con su acción antiviral y con la toxicidad.

Nevirapina es uno de los pocos fármacos que precisa modificaciones específicas en cuanto a la utilización en ambos sexos por el riesgo de toxicidad hepática en correlación con los niveles de linfocitos CD4, sin embargo en mujeres el dintel establecido de uso según CD4 es mucho menor que en varones. Numerosos estudios han intentado dilucidar mecanismos farmacocinéticos capaces de explicar la mayor frecuencia de efectos adversos en mujeres. La Porte et al. analizan las concentraciones de NVP en 368 pacientes (100 mujeres) y obtienen que la concentración media es un 22% superior en mujeres que en hombres (6,7 mg/mL frente a 5,5 mg/mL, respectivamente, $p < 0,001$). El porcentaje de pacientes que alcanza niveles tóxicos de NVP (>6 mg/mL) fue mayor en el grupo de mujeres que en el de los hombres (57% frente a 40,7% respectivamente, $p=0.02$). No obstante,

otros estudios no han podido demostrar ninguna asociación entre el sexo y las diferencias en la farmacocinética de la NVP. (132)

Los parámetros farmacocinéticos de Efavirenz muestran una gran variabilidad inter-paciente y esta particularidad tiene una importante transcendencia 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 en 1.0 a 4.0 mg/L. Burger D et al. 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 mg/L y 2.8 mg/L respectivamente, (diferencia media: 1.2 mg/L (95% intervalo de confianza 0.6, 1.8 mg/L; $p < 0.001$). 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. (133)

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 significativas. (134)

9.2.1.3. Inhibidores de Proteasa.

En este grupo de fármacos existen numerosos estudios que han observado diferencias en relación con el sexo.

El estudio ACTG 359 analiza distintas dosis de Saquinavir en combinación con Ritonavir o con Nelfinavir. Se determinan las concentraciones de SQV en 1.022 muestras de sangre correspondientes a 186 pacientes, 29 de ellos mujeres, con el objetivo de demostrar una posible relación entre AUC, concentración mínima y la respuesta virológica. Las mujeres presentaron una media 25% superior en AUC que los varones (20.0 mg/L. h-1 frente a 14,9 mg/L. h-1 respectivamente; $p = 0,001$). El aclaramiento ajustado por el peso corporal fue 47% inferior en mujeres con respecto a los varones y las mujeres también tuvieron unas cifras mayores en el cociente inhibitorio que los varones. El porcentaje de pacientes que alcanzaron supresión virológica a las 16 semanas con un límite de detección < 500 copias/mL fue dos veces superior en las mujeres comparadas con los hombres (42% frente a 28%, OR, 0,43; $P = 0,04$) (139)

Umeh et al han realizado el único estudio prospectivo diseñado para valorar si existen diferencias farmacocinéticas de lopinovir (LPV) y ritonavir (RTV) entre hombres y mujeres, tanto en la formulación de cápsulas blandas como en la de tabletas. Los resultados de los parámetros farmacocinéticos de LPV fueron similares en ambos grupos independientemente de la formulación. Sin embargo, las mujeres presentaron una mayor concentración media de RTV, medida como AUC_{0-12h} , 31% superior en mujeres en comparación con la concentración en los hombres con la formulación de cápsulas blandas y el 35% mayor con las tabletas. Igualmente el aclaramiento de RTV fue menor en mujeres, 24% menos en la formulación de cápsula blanda y 26% inferior en la dosificación en tabletas. (136)

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 horas. 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 RTV (AUC_{12h}) fue el 70% superior a los hombres y no encontraron diferencias en relación con la raza negra o con el origen hispano (137) Sin embargo en un analisis posterior en el que se incluyeron determinaciones realizadas en las semanas 4, 8, 24 y 48 en 376 pacientes, 248 mujeres (66%), no se observaron diferencias significativas entre hombres y mujeres ni en la mediana del AUC_{12h} (61,190 and 59,702 ng x h/mL) ni en la concentración valle (3663 and 3566 ng/mL) (138)

En cuanto al tratamiento con Atazanavir potenciado, existe también un estudio diseñado para analizar las posibles diferencias farmacocinéticas en relación con el sexo pero no logra demostrar ninguna. (139)

No se dispone de información con respecto a los nuevos fármacos, inhibidores de la integrasa ni inhibidores del correceptor CCR5.

9.2.2. Datos farmacocinéticos en la mujer embarazada.

En el embarazo se producen cambios fisiológicos que pueden dar lugar a modificaciones en los parámetros farmacocinéticos de los FAR. La absorción puede estar reducida durante la gestación debido tanto al incremento del pH gástrico, las nauseas y los vómitos, así como al enlentecimiento del vaciado gástrico y de la motilidad intestinal ocasionados por los niveles de progesterona. El volumen de distribución es mayor al aumentar el volumen plasmático, el agua total y el

compartimento graso. No obstante la reducción de la concentración plasmática de la albúmina, la disminución de la unión a proteínas de los fármacos da lugar a un equilibrio por el que la concentración libre, la fracción activa de fármaco no se modifica.

También el metabolismo puede verse alterado debido a la inducción que produce la progesterona sobre las enzimas del sistema CYP450 sobretodo durante el tercer trimestre. Por último, la excreción de algunos fármacos puede ser mayor al incrementarse el flujo sanguíneo renal y la tasa de filtración glomerular.

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 embarazo (66). A continuación se comentan algunos datos de los FAR más utilizados actualmente.

- Análogos de nucleósidos: A pesar de que las concentraciones plasmáticas no se correlacionan bien con la respuesta clínica, se han observado algunos cambios durante el embarazo como son una disminución del área bajo la curva y un aumento del aclaramiento con zidovudina así como disminución del AUC, y concentraciones mínima y máxima de tenofovir. Por el contrario, la emtricitabina apenas muestra cambios en la gestación y el abacavir no se ve afectado. (140)
- No análogos de nucleósidos: Existen pocos datos con EFV ya que no se recomienda su utilización durante el embarazo pero un estudio farmacocinético indica que no son necesarios los ajustes de dosis durante el tercer trimestre. (141) Con nevirapina hay varios estudios farmacocinéticos que demuestran un aumento del volumen de distribución, una disminución de la concentración máxima y un mayor aclaramiento del fármaco en las mujeres embarazadas. Sin embargo, estos hallazgos no se reproducen en todos los estudios. Tales discrepancias podrían explicarse por la importante variabilidad interindividual y por tratarse de análisis sobre muestras poblacionales muy pequeñas. A pesar de que los cambios farmacocinéticos no parecen influir sobre la eficacia clínica, existe el riesgo de que los bajos niveles plasmáticos favorezcan la aparición de resistencias. Por tanto, la monitorización de los niveles de nevirapina podría ser útil, sobre todo al

final del embarazo. (140) Apenas existe información sobre otros no análogos como etravirina y rilpavirina.

- **Inhibidores de proteasa:** Se dispone de más datos sobre la farmacocinética de los inhibidores de proteasa durante el embarazo. Con cualquiera de las pautas utilizadas con SQV, siempre que se utilice potenciado con ritonavir, se ha demostrado que se consiguen niveles adecuados de AUC, sin embargo hay autores que han observado una disminución de las concentraciones y una gran variabilidad individual por los que se debe considerar la monitorización de niveles. Con LPV/r el AUC₀₋₁₂, es menor durante el tercer trimestre, así como las concentraciones máxima y mínima sugiriendo la necesidad de aumentar las dosis durante la fase final del embarazo (600/150 mg BID). Por el contrario, hay grupos no han demostrado estas diferencias. También se ha observado cierta variabilidad interindividual. En cualquier caso, estos cambios no parecen tener un significado clínico ni tampoco es obvio que exista correlación entre la supresión de la carga viral y los niveles plasmáticos. Con respecto a Atazanavir, recientemente se ha publicado un estudio farmacocinético realizado en 41 mujeres embarazadas en las que se demuestra que tanto con la dosis de ATV/r 300/100 como la de 400/100 se alcanzaron concentraciones plasmáticas mínimas (24 horas después de la administración de dosis) durante el tercer trimestre de embarazo comparables a las observadas históricamente en población general con infección VIH por lo que no es preciso realizar ajuste de dosis. (142) Con darunavir se ha presentado un pequeño estudio que demuestra que el aclaramiento está aumentado y el AUC disminuido durante el tercer trimestre cuando se utiliza la pauta BID y los niveles valle son bajos cuando se utilizan dosis QD. Por tanto los autores recomiendan incrementar la dosis y utilizar la pauta BID (143). No se dispone de datos con fosamprenavir o tipranavir.
- **Nuevos fármacos:** los parámetros farmacocinéticos de Raltegravir son muy variables pero no están especialmente afectados por el embarazo (144). Con respecto Maraviroc, sólo se dispone de estudios en animales.

En conclusión, durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre se han observado cambios en los parámetros farmacocinéticos de algunos FAR. No obstante estos hallazgos no se reproducen en todos los estudios y, además, no

parece existir una correlación clínica. Las variaciones interindividuales, la distinta metodología empleada y el tamaño muestral podrían explicar estas diferencias entre las distintas publicaciones.

9.2.3. Conclusiones.

Existen todavía muchas incógnitas sobre la influencia del sexo en la farmacocinética de los ARV. Sólo un número muy escaso de estudios están diseñados con el objetivo de buscar posibles diferencias en relación al sexo, la mayoría de las publicaciones disponibles analizan un número pequeño de pacientes, los resultados no siempre concordantes y el significado clínico es incierto.

No obstante, la información disponible apunta a que los niveles de los análogos de nucleósidos, de los no análogos y al menos de los inhibidores de proteasa, Saquinavir, Ritonavir y Darunavir son mayores en las mujeres que en los hombres y, por el contrario, el aclaramiento de muchos de fármacos es menor en las mujeres. Se han relacionado estos hallazgos con una mayor incidencia de efectos adversos y en algunos casos se han asociado a una mayor rapidez en alcanzar la supresión y respuesta virológica.

RECOMENDACIONES

1. Se deben diseñar estudios en los que se investigue específicamente la utilización de combinaciones de TAR en la mujer no gestante. Nivel B-II
2. Se aconseja considerar un ajuste en la dosificación de los fármacos en aquellas pacientes que presenten toxicidad. Nivel A-III

Tabla 1. Resumen evidencias en mujeres no gestantes

Referencias N (mujeres)	Parámetros farmacocinéticos	Resultados
Anderson 33 (mujeres) Zidovudina	ZDV-TP(mol/10 ⁶ c) 3TC-TP (mol/10 ⁶ c)	2 a 3 veces superior en mujeres 1,6 veces superior en mujeres
Aweeka 38 (20 mujeres)	ZDV-MP _{AUC} (pmol_h/10 ⁶ c) oral ZDV _{AUC} (pmol_h/10 ⁶)	Superiores en varones

Referencias N (mujeres)	Parámetros farmacocinéticos	Resultados
Zidovudina	c) IV ZDV-MP AUC_{0-4} (pmol_h/10 ⁶ c) IV	
Moyle 27(9 mujeres) Abacavir (QD) Abacavir (BID)	ABC AUC_{0-24} (h.fmol/10 ⁶ c) CBV-TP AUC_{0-24} (h.fmol/10 ⁶ c)	38% superior en mujeres 81% superior en mujeres
Pruvost 27 (7 mujeres) Tenofovir	TDF AUC_{0-4} (fmol h/10 ⁶ c) combinado con LPV/r combinado con NVP	72% superior en mujeres 41% superior en mujeres
La Porte 368 (100 mujeres) Nevirapina	Concentración plasmática (mg/mL)	22% superior en mujeres
Burger D 255 (66 mujeres) Efavirenz	Concentración plasmática (mg/mL)	60% superior en mujeres
Kakuda TN 575 (57 mujeres) Etravirina	AUC_{12h}	No diferencias
Fletcher CV 186 (29 mujeres) Saquinavir	AUC_{0-4} mg/L. h-1 Aclaramiento	25% superior en mujeres 47% superior en mujeres 47% superior en mujeres
Umeh OC 77(39 mujeres) Lopinavir /r	LPV (AUC_{0-12h} , C_{max} , C_{12h}) RTV AUC_{0-12h} Aclaramiento RTV	No diferencias 35% superior en mujeres 26% superior en mujeres
Von Henting N 74 (26 mujeres)	AUC , C_{max} , C_{min}	No diferencias

Referencias N (mujeres)	Parámetros farmacocinéticos	Resultados
Atazanavir /r		
Sekar V 30 (18 mujeres) Darunavir/r	DRV AUC _{12h} RTV AUC _{12h}	20% superior en mujeres 70% superior en mujeres
Kakuda TN 376 (248 mujeres) Darunavir/r	DRV AUC _{12h} Concentración valle	No diferencias

9.3. Eficacia del TAR

Como ya hemos mencionado, apenas existen datos de ensayos clínicos realizados específicamente en mujeres. Lo que sí se han publicado son subanálisis por sexos de los distintos ensayos clínicos, con las limitaciones en la interpretación y conclusiones que ello conlleva. Sólo se ha realizado un estudio cuyo objetivo es valorar eficacia y seguridad en mujeres frente a hombres: el estudio GRACE. (127)

Recientemente se han publicado los datos de un metaanálisis de 7 ensayos clínicos aleatorizados y prospectivos en los que se estudiaba la eficacia y la seguridad de lopinavir/r (M97-120, M98-863, M99-056, M02-418, M05-730, M10-336 Y M06-802), cuyo objetivo era valorar si existían diferencias analizada por sexos. Se analizaron aquellos estudios en los que existían datos a las 48 semanas y se incluyó 492 mujeres. No se observan diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la eficacia, tanto en pacientes naïves como en pretratadas. (145). Este es el estudio con mayor número de mujeres, de ahí su interés.

Se ha visto que la eficacia de Nelfinavir, Fosamprenavir, Lopinavir (tanto una vez al día como dos (146) (estudio 418) y metanálisis (145)), Atazanavir (147) (estudio CASTLE), Darunavir/r (148,149) (ARTEMIS y POWER) y Efavirenz (150) (PEARLS) es similar en hombres y mujeres. El único estudio con fármacos recientes en el que se han comunicado datos discordantes es el ACTG 5202. (151) En el último CROI se ha publicado el subanálisis de eficacia y seguridad por sexo y etnia, observándose un mayor número de fallos virológicos en mujeres que tomaban ATV/r tanto al compararlas con los hombres que tomaban también ATV/r, como con respecto a las

mujeres que tomaban EFV. Previamente, en el estudio 5142 se asoció un mayor riesgo de fallo virológico con el sexo femenino, sin tener en cuenta ningún fármaco en concreto. (152)

Quizás merece la pena analizar más exhaustivamente el primer estudio realizado con un fármaco nuevo en mujeres: se trata del estudio GRACE.(127) Estudio multicéntrico, abierto, no aleatorizado, fase III B, de no inferioridad (tasa de respuesta asumida de 65% y diferencia permitida de 15% en la respuesta virológica a favor de los hombres) con una duración estimada de 48 semanas, en el que se intenta evaluar las diferencias existentes entre hombres y mujeres en cuanto a eficacia y seguridad de Darunavir/ritonavir. Se incluye a 287 mujeres y 142 hombres en distintos hospitales de Estados Unidos, Puerto Rico y Canadá, todos ellos pretratados y en fallo virológico. Los pacientes recibían Darunavir/r 600/100 mg dos veces al día junto con el tratamiento basal optimizado a criterio del investigador. A las 48 semanas no hubo diferencias significativas en cuanto a la respuesta al tratamiento entre mujeres y hombres: 50.9% y 58.9% respectivamente por ITT TLOVR; 73 % y 73.5% respectivamente cuando se analizaba el TLOVR censurado para pacientes que suspende el tratamiento por otras razones distintas del fallo virológico. La diferencia absoluta en la respuesta, basada en la regresión logística y ajustada por CV basal expresada en log10 y CD4 fue de -9.6 puntos porcentuales (IC95: -19.9 a 0.7 puntos porcentuales; $p=0.067$ por ITT LTOVR y de -3.9 puntos porcentuales (IC 95: -13.9 a & puntos porcentuales; $p=0.438$) cuando se analizaba el TLOVR censurado para pacientes que suspenden el tratamiento por otras razones distintas del fallo virológico. En este estudio la eficacia es la misma pero se pone de manifiesto el hecho de que hay una tasa mayor de suspensiones de tratamiento en mujeres (32.8% vs 23.2%) que en hombres. Los motivos de suspensión más frecuentes son las pérdidas de seguimiento y los efectos adversos. Se plantea así la necesidad de aumentar los esfuerzos para incluir mujeres en ensayos clínicos y para después mantenerlas participando en ellos. Estos datos en cuanto a suspensión de tratamiento y sus motivos corroboran los que se presentan en otros trabajos de cohortes. (153-154) En el metaanálisis de los estudios de lopinavir/r (145) también se observa un mayor porcentaje de suspensión de tratamiento en las mujeres con respecto a los hombres, pero que solo de forma significativa en los pacientes naïves (21.7% mujeres y 15.4% de hombres) pero no en los pretratados (23,85 en mujeres y 21.9 % hombres), no siendo la causa fundamental de los mismos la aparición de efectos adversos.

Tampoco hay muchos datos sobre eficacia del tratamiento antirretroviral en mujeres a largo plazo en la práctica clínica diaria. Recientemente se han comunicado los datos de un estudio retrospectivo realizado en tres bases de datos europeas (France-DatAids, Germany-KompNet, Sweden-InfCare) en las que se incluye a pacientes multitratados que iniciaron un tratamiento que contenía Atazanavir/r entre octubre 2004 y marzo de 2007, con un seguimiento de 3 años. Se objetivó una eficacia similar, incluido el tiempo hasta el fallo virológico en ambos géneros, pero un mayor riesgo de suspensión en las mujeres. (154)

En cuanto a los fármacos más nuevos se han comunicado los datos del REALmrk (155): estudio multicéntrico, multinacional observacional de rama única en el que se analiza una cohorte en la que se incluye a 195 pacientes, 98 de ellos mujeres y 156 de etnia negra, que inician tratamiento con Raltegravir tanto si son naïves (11%) como si han fracasado (47%) o son intolerantes (43%) al tratamiento que estaban tomando. A las 48 semanas tras el inicio de tratamiento, el número de efectos adversos y de suspensiones de tratamiento fue similar en los distintos grupos.

RECOMENDACIONES

1. El inicio y los objetivos del TAR son los mismos en las mujeres que en los hombres. Nivel A-I
2. Con los datos actuales disponibles parece que la eficacia del tratamiento es la misma en hombres y mujeres, no existiendo ninguna limitación en cuanto a la limitación del uso de ningún antirretroviral por este motivo. Nivel A-I
3. Es necesaria la inclusión de más mujeres en ensayos clínicos para conocer mejor y determinar la eficacia real del tratamiento antirretroviral en mujeres. Nivel A-I
4. Las mujeres suspenden más los tratamientos por causas distintas del fallo virológico, por lo que se necesita un mejor seguimiento de las mismas. Nivel A-I

9.4. Toxicidad del TAR

Uno de los grandes temas que está en revisión es si la prevalencia de efectos adversos al TAR es mayor en las mujeres.

En distintos estudios de cohortes se ha objetivado que ser mujer es un factor de riesgo para suspender el TAR tanto por efectos adversos como por problemas de adherencia. (7, 8, 145, 153, 154)

Disponemos de datos de la cohorte ICONA (156) publicados recientemente en los que se analizan las causas de suspensión de tratamiento en tres periodos distintos: TAR precoz 1997-1999; intermedio 2000-2002 y reciente 2003-2007. El objetivo primario de este trabajo es analizar los motivos por los que se suspende el tratamiento en el primer año. Se incluye a 3.291 pacientes de los que un 28,2% eran mujeres. Se observó un incremento progresivo del porcentaje de mujeres que inician tratamiento (26,1 %, 30,1 % y 31,2 % respectivamente; $p=0.003$) y que las mujeres era más probable que modificaran el TAR inicial (HR 1.27; IC 95% 1.10-1.47; $p=0.0009$) al igual que los pacientes con VHC (HC 1.18; IC 95% 1.00-1.41, $p=0.04$). Analizando las causas de dicho riesgo de suspensión, las mujeres presentaban más efectos adversos HR 1.32 (IC 95% 1.10-1.59; $p=0.002$) y peor adherencia HR= 1.42 (IC 95% 1.07-1.89; $p=0.01$).

Si revisamos los efectos adversos más específicos por grupos de fármacos, los producidos por los inhibidores de la transcriptasa reversa, son más frecuentes en mujeres. Se ha intentado relacionar este hecho con una mayor concentración de trifosfatos o con una mayor tasa de toxicidad mitocondrial. Se ha identificado el ser mujer como factor de riesgo para desarrollo de hiperlactacidemia (157) y mayor número de casos de anemia, neuropatía y pancreatitis (158) en mujeres.

En cuanto a los inhibidores no análogos de la transcriptasa reversa de primera generación, los datos son distintos según se trate de la nevirapina o el efavirenz. La nevirapina (159) no debería administrarse en mujeres naïves con $CD4 > 250$ cel/mcl ni en varones > 400 cel/mcl, salvo que el beneficio supere al riesgo. Cuando se modifica el tratamiento con carga viral indetectable para simplificar o por toxicidad el número de CD4 no se correlaciona con una mayor toxicidad. En general se ha observado que la toxicidad hepática y el riesgo de hipersensibilidad cutánea son mayores en mujeres que en hombres. Si revisamos los efectos secundarios del Efavirenz, la situación es similar. Un estudio reciente, publicado en el 2007 (160) muestra que los varones presentan un riesgo 34% menor de suspenderlo que las

mujeres [RR=0.66 (IC 95%:0,45-0.98; p=0.04)] siendo la principal causa de suspensión la aparición de efectos secundarios a nivel de sistema nervioso central (48,4% mujeres y 30% hombres).

En cuanto a los inhibidores de proteasa, en general se observa una mayor incidencia de diarrea en hombres y de efectos adversos gastrointestinales del tipo de náuseas y vómitos en mujeres. (146-149) Estas tendencias también se observan en el estudio GRACE aunque no motivan un mayor número de suspensiones de tratamiento en las mujeres de forma significativa. (127) En este caso se observa una frecuencia de náuseas de 24.4% en mujeres versus 14,1 % en hombres (p=NS)

En un intento de explicar el porqué de estas diferencias se han realizado distintos estudios farmacocinéticos en los que parece que el AUC de los distintos fármacos es superior en las mujeres que en los hombres, pero el significado de este dato es incierto. En función de los datos obtenidos se ha correlacionado con mejores resultados virológicos o con un mayor número de efectos adversos.

En general, 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 citokinas plasmáticas. (161)

9.4.1. Lipodistrofia, alteraciones metabólicas y riesgo cardiovascular

Uno de los problemas fundamentales que ha comprometido el éxito a largo plazo del TAR es la aparición de lipodistrofia o redistribución de grasa corporal y de las alteraciones metabólicas. Desde el principio de la era TARGA se describieron diferencias en la redistribución de grasa corporal en hombres y mujeres. En 2003 se comunicaron los datos de 2.258 pacientes que estaban tomando TAR de los que 673 eran mujeres. Se objetivó lipodistrofia en 752 (33,2%) de los que 282 eran mujeres. Aunque el riesgo de desarrollar lipoatrofia fue similar en hombres y mujeres, la prevalencia era mayor en las segundas (41,9% vs 29,5%). (162) En un estudio español recientemente publicado en 2007 se confirma esta situación. (163)

En cuanto al hecho de si existen diferencias o no en la distribución de grasa corporal en las mujeres infectadas y no infectadas responden los datos de la cohorte WIHS. Revisando de forma prospectiva 1.614 mujeres infectadas y 604 no (controles), se observa que las mujeres infectadas presentaban el doble de

lipoatrofia, tanto central como periférica que los controles. No existían diferencias en cuanto al acúmulo de grasa central. Los autores concluyen que la diferencia fundamental es la lipoatrofia. (164) En relación con la resistencia a la insulina, en las mujeres infectadas se asoció con la exposición acumulada a AN, en particular a la estavudina. No se observó lo mismo cuando se analizaba la exposición a IPs o ANN.

El estudio FRAM (Study of Fat Redistribution and Metabolic Change in HIV infection) que estudia tanto hombres como mujeres seropositivas no aporta los mismos resultados.

La aparición de lipodistrofia o redistribución de grasa corporal y las alteraciones metabólicas conducen a una situación de riesgo cardiovascular alto y la aparición de eventos cardiovasculares. Inicialmente se disponía de escasos datos sobre la relación entre tratamiento antirretroviral y cardiopatía isquémica y las diferencias existentes entre hombres y mujeres. En el estudio D:A:D (Data Collection on Adverse Events of Anti-HIV Drug) el 76% de los pacientes incluidos eran hombres. La tasa relativa ajustada de infarto de miocardio fue de 1,26/año de exposición a tratamiento antirretroviral en todos los pacientes. El sexo masculino era un factor de riesgo independiente. (165)

Los primeros datos sobre alteraciones metabólicas y redistribución de grasa corporal en mujeres se publicaron en 1999. Uno de los primeros trabajos en los que se analizaba el riesgo de cardiopatía isquémica en las mujeres fue el realizado por Currier y cols. En este estudio se realizó un 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 (IC 95%: 1.41-1.97) frente a las no infectadas en edades comprendidas entre 35 y 44 años. No se objetivaron diferencias en otros grupos de edad. (166)

En un trabajo reciente se ha observado que los índices de riesgo cardiovascular eran mayores en las mujeres infectadas frente a mujeres sanas pertenecientes a un grupo control. Así los niveles de PCR, IL-6, triglicéridos, glucosa basal y tras SOG e insulina fueron mayores y los de HDL-colesterol y adiponectina menores de forma estadísticamente significativa en las pacientes frente al grupo control. Además, las mujeres infectadas presentaban un mayor acúmulo de grasa intraabdominal y menor cantidad de grasa periférica así como un mayor índice cintura-cadera que las controles. El factor que se correlacionaba de forma directa con los distintos índices

de riesgo cardiovascular era el índice cintura-cadera, no el hecho de estar infectado o no.

Recientemente se han publicado datos sobre prevalencia de síndrome metabólico en mujeres infectadas. Dicho síndrome representa una situación de elevado riesgo cardiovascular. Siguiendo los criterios del ATP III y tras analizar 1.726 mujeres a las que se comparó con 668 mujeres no infectadas, se observó una prevalencia mayor en las mujeres infectadas (33% vs 22%; OR: 1.8; $p < 0.0001$), que además presentaban cifras significativamente superiores de triglicéridos, inferiores de HDL colesterol y mayor prevalencia de HTA. 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 protector. (167)

En cuanto a las diferencias entre hombres y mujeres, destaca un trabajo publicado a finales de 2007 donde se analizan los datos de las mujeres que forman parte de la cohorte WIHS y de los hombres de la MACS. Se analizan 1455 mujeres y 931 hombres infectados y se comparan con 576 mujeres y 1099 hombres sanos. Se determina el riesgo cardiovascular a 10 años: 17% de los hombres y 12% de las mujeres infectados presentaban un riesgo alto, un 2% de ambos riesgo moderado. Además se compara pacientes infectados con controles sanos y se analizan los distintos factores de riesgo y las diferencias entre personas infectadas y no. Los factores que se asociaban con un mayor riesgo cardiovascular eran: estar tomando un TARGA que contuviera IPs y tener un nivel de ingresos bajo, IMC elevado. (168)

En los análisis por sexos de los estudios M05-703 (146) y GRACE (169) también se han revisado los aspectos metabólicos. En el M05-703 se publicaron los resultados relacionados con el perfil lipídico comparado por sexos. En el momento basal, las mujeres tenían niveles más elevados de HDL-colesterol y de triglicéridos comparados con los hombres, y esta diferencia era estadísticamente significativa ($p < 0.001$). En la semana 48, se observó un mayor incremento en la cantidad total de TG en hombres que en mujeres (+ 28,7 mg/dl vs +36,3 mg/dl; $p = 0.026$ en la rama BID), y un incremento de HDL colesterol superior en mujeres (+9,05 mg/dl vs +6,90 mg/dl; $p = 0.041$ en la población total y $p = 0.047$ para la rama QD). No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el resto de parámetros lipídicos ni en cuanto al cociente LDL-c/HDL-c entre ambos sexos. En el GRACE (169) las mujeres tienen el mismo perfil lipídico en el momento basal, y el mismo perfil de cambio en la semana 48: mayor incremento en las cifras de HDL-c (+3

mg/dl vs 0 mg/dl; $p= 0.108$) y menor elevación de la cifra de TG (+8 mg/dl vs +25 mg/dl; $p=0.006$), no observándose más cambios significativos en el resto de parámetros lipídicos. En este estudio también se estudia el perfil glucídico (glucosa e insulina) sin observarse diferencias entre sexos y los parámetros antropométricos, observándose un aumento en ambos sexos, mayor en las mujeres.

En general se puede concluir que las mujeres con VIH tienen una mayor predisposición para presentar cambios en la distribución de la grasa corporal y un mayor riesgo cardiovascular, sobre todo cuando pierden la protección hormonal tras la menopausia. Pese a toda la información disponible en la actualidad, se siguen necesitando más estudios, sobre todo con las nuevas combinaciones de fármacos para conocer y definir mejor las alteraciones metabólicas y morfológicas que presentan las mujeres seropositivas.

9.4.2. Osteoporosis y osteopenia.

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, no está claro el papel del TAR. Se han presentado múltiples estudios, tanto en población infectada globalmente, como en mujeres más específicamente, que muestran que existe una menor DMO en relación con los factores clásicos: menor peso, menopausia, escaso ejercicio físico, hábito tabáquico y edad. (170-172) Algunos autores concluyen que no se debe realizar un DEXA de rutina, sino sólo en aquellas pacientes de alto riesgo.

Conclusiones

1. La toxicidad tiene características especiales en la mujer.
2. Tanto el perfil metabólico como la redistribución de grasa corporal tienen características distintas en hombres y mujeres
3. Las mujeres infectadas tienen una distribución de grasa corporal distinta a la de las mujeres no infectadas y un mayor riesgo cardiovascular.
4. Los factores de riesgo de desarrollar osteopenia-osteoporosis son los mismos que en mujeres no infectadas.

RECOMENDACIONES

1. Son necesarios más estudios para valorar las toxicidades y efectos adversos a largo plazo del tratamiento antirretroviral. Nivel 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. Nivel A-II
3. El correcto análisis de la toxicidad precoz del TAR, especialmente en mujeres, es fundamental para mantener la eficacia del mismo. Nivel A-I

9.5. Adherencia.

9.5.1. Introducción.

En todas las guías de atención al paciente VIH, consta el sexo como factor de riesgo relacionado con la adherencia. Aunque no existen estudios comparativos sobre adherencia entre hombres y mujeres, algunos estudios han mostrado una peor adherencia en mujeres (156); además podemos intuir que las mujeres de forma indirecta pueden tener una peor adherencia ya que presentan, factores relacionados con adherencias subóptimas, como por ejemplo la mayor frecuencia de efectos adversos secundarios del TAR.

9.5.2. Definición e importancia de adherencia.

No existe una definición consensuada, ya que no únicamente se trata de tomarse o no el tratamiento, se trata “de la capacidad de los pacientes para implicarse correctamente en la elección, inicio y control del TAR que permita mantener el cumplimiento riguroso del mismo con el objetivo de conseguir una adecuada supresión de la replicación viral”. El control virológico está directamente relacionado con la recuperación inmunológica y la mortalidad. La baja adherencia es el principal factor de fracaso inmuno-virológico

Clásicamente, y basándose en estudios con IPs no potenciados, se consideraba que una buena adherencia era tomarse correctamente > 95% del tratamiento prescrito, en este estudio solo el 4% de los pacientes incluidos eran mujeres. (173)

Posteriormente, diferentes estudios han mostrado que con el uso IPs potenciados y los ITINAN, se obtienen CVP indetectables con niveles de adherencia menores. No

existen estudios específicos de mujeres que muestren diferencias en este sentido.
(174)

9.5.3. Factores relacionados con la adherencia.

Se agrupan en tres grandes grupos (Tabla 1), los relacionados con el paciente, con la enfermedad, con el tratamiento y los relacionados con el personal sanitario.

Tabla 1. FACTORES RELACIONADOS CON LA ADHERENCIA INCORRECTA AL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

PACIENTE		PERSONAL SANITARIO	TRATAMIENTO
Características	Actitudes		
Ausencia de soporte social o familiar.* Nivel socio económico. Nivel educativo. Vivienda inestable Uso activo de drogas.* Alcoholismo.* Depresión, Comorbilidad psiquiátrica.* Calidad de vida relacionada con la salud Conocimientos y creencias acerca del tratamiento. Edad. Sexo. Raza. Idioma**	Desconfianza (sobre eficacia del tratamiento). Hostilidad (hacia los profesionales). Vergüenza (estigma social). Temor (efectos adversos). Fatalismo (pesimismo sobre la evolución). Invulnerabilidad. Baja percepción de autoeficacia.* Insatisfacción con la atención sanitaria y relación sanitario-paciente	Interés por el tema. Satisfacción profesional. Estilo comunicación (directivo / interactivo) Actitud (distante / cordial). Accesibilidad (consulta de dudas o problemas). Prejuicios. Disponibilidad de recursos.	Número de fármacos.* Frecuencia de dosificación.* Duración del tratamiento.* Restricciones alimentarias.* Efectos adversos.* Intrusividad en el estilo de vida. Tipo de tratamiento antirretroviral.

(*): relacionadas de forma contundente con la baja adherencia.

(**): por dificultad comunicación y una mayor barrera cultural que conduce a mayores barreras al acceso sanitario.

9.5.3.1. Factores relacionados con la paciente.

La depresión y los trastornos del estado de ánimo son una causa de adherencia subóptima, estos trastornos son más frecuentes en pacientes con infección por VIH, y sobretodo en mujeres. En un estudio realizado en mujeres, observan que 19.4% de las seropositivas presentan depresión mayor, frente al 4.8% de las pacientes no infectadas. La distimia y la ansiedad también fueron más prevalentes en mujeres infectadas (175). Se observa una mayor mortalidad en mujeres con síntomas depresivos, los autores lo relacionan con una menor adherencia entre otros factores (176).

Además, los factores de índole social, pobreza, estigmatización, miedo a la violencia o al abandono, pesan mucho más en la adherencia al tratamiento en mujeres que en hombres (177-178). Las mujeres acostumbran a asumir un rol de cuidadoras, priorizando este cuidado y dejando en segundo plano los propios cuidados. (179)

El consumo de alcohol y drogas está relacionado con una baja adherencia en mujeres.

9.5.3.2. Factores relacionados con el tratamiento.

Los efectos secundarios como la hepatotoxicidad, acidosis láctica, alteraciones morfológicas corporales y la alteración lipídica relacionada con el uso de IPs son más frecuentes en las mujeres. Un estudio ha demostrado que en pacientes coinfectados las mujeres presentan más abandonos (24 vs 16%, $p=0.003$) y más modificaciones de dosis (61% vs 48%, $p< 0.0001$) del tratamiento del VHC que los hombres, además las mujeres presentaban estos efectos secundarios de una forma más precoz (180)

Según datos de la cohorte italiana ICONA, las causas más importantes que motivan el cambio de TAR son, en primer lugar los efectos secundarios, que de forma significativa son más frecuentes en las mujeres (AHR 1,32 IC95% 1.10-1.59, $p=0.0002$) y, en segundo lugar, la baja adherencia, donde también hay diferencias significativas entre hombres y mujeres (AHR 1.47 IC 95% 1-07-1.89, $p=0.001$) (156)

Diferentes estudios, con inhibidores de la proteasa, han evaluado las causas de bajo cumplimiento en mujeres, entre la que destacan en número de tomas (181,182) en los que dos tomas es mejor que tres y una toma mejor que dos. Otros estudios también han hallado relación con el número total de pastillas e incluso el tamaño de las mismas.

9.5.3.3. Factores relacionados con la enfermedad.

El pronóstico de la infección por VIH y las expectativas de los y las pacientes han experimentado un importante cambio en los últimos 20 años. Los pacientes en estadios avanzados (B o C) son más adherentes que los pacientes en estadio A. (183). Aunque un estudio realizado con los primeros IPs en mujeres, observó que las mujeres con CD4 > 500 cel/ml tenían un cumplimiento mejor que las mujeres con

CD4 entre 201 y 500 cel/l e incluso con aquellas con recuentos de CD4 < a 200 cel/ml.

9.5.3.4. Factores relacionados con el personal/sistema sanitario.

La relación médico - paciente es la base para toda la atención médica a todos los niveles. Un paciente que entienda la necesidad de iniciar el TAR y que se sienta implicado en la elección del tratamiento, en el control/seguimiento de su enfermedad y que conozca los posibles efectos secundarios será más adherente (184).

9.5.4. Métodos para medición de la adherencia.

El método ideal debería ser sensible, específico, reproducible, fiable, rápido y económico, además debería ser una medida cuantitativa aplicable en todos los escenarios posibles (185), pero en la actualidad este método ideal no existe, y debemos usar el método o combinación de ellos adaptados a las características de cada centro, de cada paciente y de cada contexto (ensayo clínico o práctica diaria). No existen estudios específicos en mujeres para la medición de la adherencia.

Los métodos de medición se clasifican en directos e indirectos:

9.5.4.1. Métodos directos.

En la valoración de un fracaso inmunoviroológico, la adherencia al tratamiento debe ser evaluada, aunque este fracaso no debería ser considerado como un método para valorar la adherencia sino más bien una consecuencia de una buena o mala adherencia.

Las concentraciones plasmáticas de los fármacos, a priori, deberían ser un método objetivo, pero los factores internos, (farmacogenéticos, diferencias en las concentraciones plasmáticas de algunos ARV entre hombres y mujeres (178)), y los factores externos (uso de otros fármacos, productos herbales, etc) hacen que sea difícil encontrar un umbral específico de cada fármaco que nos permita diferenciar entre pacientes con buena o mala adherencia.

Además, las concentraciones plasmáticas sólo nos da información puntual de un momento concreto y algunos estudios han mostrado niveles adecuados en

pacientes no adherentes (186). Así mismo, es una técnica cara y no disponible en todos los centros.

9.5.4.2. Métodos indirectos.

9.5.4.2.1. Entrevista clínica.

La pregunta al paciente sobre el cumplimiento terapéutico, número de pastillas tomadas y olvidos, debe realizarse en cada visita. Es un método sencillo, pero que sobreestima el cumplimiento.

9.5.4.2.2. Recuento de la medicación.

Calcula la adherencia mediante una fórmula.

$$\% \text{ adherencia} = \frac{\text{n}^\circ \text{ unidades dispensadas} - \text{n}^\circ \text{ unidades devueltas}}{\text{n}^\circ \text{ unidades prescritas.}} \times 100$$

Es teóricamente, un método objetivo y sencillo, pero en la práctica, puede convertirse en un método molesto, aparatoso para el paciente y para los y las profesionales que además sobreestima la adherencia y es fácilmente manipulable.

9.5.4.3. Registros de dispensación de farmacia.

La dispensación de ARV se realiza de forma centralizada, esto conlleva registrar la dispensación, comparando lo que el paciente debería tomar hasta la siguiente visita con lo que realmente se ha dispensado. También es un método que, al igual que los anteriores sobreestima el cumplimiento terapéutico ya que lo que el paciente se lleva no es siempre lo que se toma.

9.5.4.4. Cuestionarios específicos.

Existen muchos cuestionarios usados, la mayoría de ellos no validados. Entre los validados en español tenemos dos SMAQ (Tabla 2) y el SERAD (Tabla 3).

Tabla 2. CUESTIONARIO ADHERENCIA SMAQ

1. Alguna vez ¿Olvida tomar la medicación?	Si	No
2. ¿Toma siempre los fármacos a la hora indicada?	Si	No
3. Alguna vez ¿Deja de tomar los fármacos si se siente mal?	Si	No
4. ¿Olvidó tomar la medicación durante el fin de semana?	Si	No
5. En la última semana ¿cuántas veces no tomó alguna dosis? ²	A: ninguna 1 - 2 C: 3 - 5 D: 6 - 10 E: más de 10	B:
6. Desde la última visita ¿Cuántos días completos no tomó la medicación?	Días: □ .	

En la respuesta a la pregunta nº 5, se puede usar como variable semicuantitativa, ya que A: 95 - 100 % adherencia, B: 85 – 94%, C: 65-84%, D: 30-64%, E: < 30 %.

En la pregunta nº 6 se considera no adherente los pacientes que responden > 2 días.

Tabla 3. CUESTIONARIO ADHERENCIA SERAD

Codigo paciente		Fecha evaluación										Evaluador:	
SERAD 1.1													
ULTIMO MES													
ULTIMA SEMANA													
A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L	M	N
HORA	MEDICACIÓN	Nº PASTILLAS	<input type="checkbox"/>	Nº de veces que no consume dicha toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: a3; b1)	Nº de veces que no se respetan condiciones de toma	Motivos de no respeto (ej: a3; f1)	Nº de veces que no consume dicha toma	Σ total pastillas no consumidas por toma	Motivos de no consumo (ej: 3a; 1f)	Nº de veces que no se respetan condiciones de toma	Motivos de no respeto (ej: a3; f1)
DESAYUNO													
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
COMIDA													
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
CENA													
			<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>								
Tiempo de pasación:		TOTAL C	TOTAL D	TOTAL E	TOTAL F	TOTAL G	TOTAL H	TOTAL I	TOTAL J	TOTAL K	TOTAL L	TOTAL M	TOTAL N
<div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 60px; height: 60px; margin: 0 auto; display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> minutos </div>		A ₀	A ₁	A ₂	A ₃	A ₄	A ₅	A ₆	A ₇	A ₈	A ₉	A ₁₀	A ₁₁
		B ₀	B ₁	B ₂	B ₃	B ₄	B ₅	B ₆	B ₇	B ₈	B ₉	B ₁₀	B ₁₁
		C ₀	C ₁	C ₂	C ₃	C ₄	C ₅	C ₆	C ₇	C ₈	C ₉	C ₁₀	C ₁₁
		D ₀	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄	D ₅	D ₆	D ₇	D ₈	D ₉	D ₁₀	D ₁₁
		E ₀	E ₁	E ₂	E ₃	E ₄	E ₅	E ₆	E ₇	E ₈	E ₉	E ₁₀	E ₁₁
		F ₀	F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	F ₅	F ₆	F ₇	F ₈	F ₉	F ₁₀	F ₁₁
		G ₀	G ₁	G ₂	G ₃	G ₄	G ₅	G ₆	G ₇	G ₈	G ₉	G ₁₀	G ₁₁
		H ₀	H ₁	H ₂	H ₃	H ₄	H ₅	H ₆	H ₇	H ₈	H ₉	H ₁₀	H ₁₁

- a) No disponer de la medicación en el momento de la toma
- b) Simplemente olvidado
- c) Intentar evitar efectos secundarios
- d) Quedarse dormido
- e) Estar haciendo otras cosas incompatibles con la toma de medicación.
- f) No querer que las personas con que estaba vean que toma medicación
- g) Cambios en la rutina diaria (día de fiesta, fin de semana, vacaciones,...)
- h) Estar enfermo
- i) Demasiadas pastillas para tomar
- j) Sentirse deprimido o desmotivado
- k) Quedarse sin pastillas
- l) No querer tomarse la medicación/pasar
- m) Por prescripción médica
- n) Comprensión incorrecta de las prescripciones del médico
- o) Otras

Aparte de este último mes, desde la última visita ¿cuántas veces recuerda no haber podido tomar su medicación?

Ninguna vez
 1 o 2 veces
 de 3 a 5 veces
 de 6 a 10 veces
 11 o más veces

Motivos de no consumo:

9.5.4.5. Dispositivos electrónicos.

Este es el método más objetivo y fiable disponible actualmente. Son botes con tapas que contienen microprocesadores que registran la hora y el día que se abre el envase. Es un método caro y puede ser manipulado (abrir sin tomar la medicación) y también puede haber errores de registro.

9.5.5. Estrategias para mejorar la adherencia.

Deben empezar ya en la primera visita o en la primera toma de contacto. Se debe realizar una evaluación del paciente mediante una buena historia clínica donde conste la situación inmunoviológica, enfermedades oportunistas, comorbilidades, consumos tóxicos, trabajo, otros fármacos, entorno y soporte psicosocial que dispone el paciente, deseo de gestación, pareja estable, etc... Esta evaluación debe ser realizada por un equipo multidisciplinar compuesto por el personal médico, de farmacia, enfermería y psicología. Debe existir una coordinación con atención primaria, centro de drogodependencias, etc...

En la mayoría de ocasiones, el inicio de TAR no es una urgencia y la demora de unos meses en el inicio de tratamiento no constituye ningún riesgo para el paciente. En esta situación se podrá trabajar con el paciente la situación de la enfermedad, la indicación del tratamiento, discusión de diferentes pautas, adaptándolas a cada paciente para una menor interferencia posible en su vida diaria. Además, si existiese una situación que pueda interferir en una baja adherencia posterior (alcoholismo, consumo de tóxicos, depresión...), se puede realizar una valoración y tratamiento específico. Una vez el paciente esté convencido de la necesidad de recibir tratamiento se empezará con el mismo. (187)

En pacientes sintomáticos que presentan una infección/enfermedad oportunista, el inicio inmediato del TAR obliga a realizar dicha valoración de forma más rápida.

Después del inicio del TAR se deberá monitorizar la adherencia (anteriormente se han discutido diferentes métodos), aparición de efectos secundarios, respuesta inmunoviológica, en todas y en cada una de las visitas y, para ello, el apoyo de enfermería y una consulta específica puede ser de suma importancia.

La cantidad de medicación que se dispensará en farmacia variará en función del tiempo siendo al inicio por requerir una monitorización más estrecha y en pacientes

con baja adherencia menor con el fin de facilitar el control y evitar derroches de fármacos (187)

Los métodos para mejorar la adherencia deben de ser individualizados, en cada caso se debe valorar la causa de la baja adherencia e intentar mejorarla, aprovechando los recursos escasos que disponemos. Llamadas telefónicas en los primeros días, grupos motivacionales (188), tratamientos directamente observados son algunas de las estrategias para mejorar adherencia.

Construir esquemas de tratamiento sencillos basados en combinaciones fijas de fármacos, en régimen QD y estrategias de simplificación debe ser considerado para mejorar la adherencia al TAR.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda diseñar estrategias de control, soporte y tratamiento que cubran todas y cada una de las necesidades de la mujer en relación con la adherencia al TAR. Nivel A-III
2. Se recomienda valorar el uso de aparatos que faciliten la toma de fármacos, como los conocidos “pastilleros” contenedores donde se puede preparar toda la medicación por un periodo de tiempo. Nivel A-III

9.6. Interacciones específicas con la anticoncepción hormonal.

Entre los nuevos casos de infección VIH, la relación hombre-mujer se ha mantenido estable en los últimos años, siendo ésta de 3 a 1, aunque esta relación se invierte cuando analizamos los casos de infección por transmisión heterosexual. Cabe resaltar que aproximadamente un 70% de las afectadas son sexualmente activas y en su mayoría están en edad fértil.

El uso del preservativo es el método anticonceptivo de elección, tanto por su eficacia (con una tasa de fallos del 3%) (98), como por prevención simultánea del VIH y otras ITS. Además, es reversible (sin limitar futuros embarazos) y no interfiere con el TAR. Pero, como ya hemos visto en secciones previas, las mujeres no siempre pueden elegir y, con un impacto probablemente infraestimado, factores religiosos y socioculturales impiden a algunas mujeres el uso de preservativos. (189)

Así, en la práctica real, el uso de métodos anticonceptivos es variable y la anticoncepción hormonal, pastillas, implantes, DIUs, es frecuente en muchas de nuestras pacientes. Estos métodos de anticoncepción hormonal son a menudo prescritos por médicos de familia o ginecólogos/as desconocedores de los riesgos potenciales de su uso concomitante con los ARV. Los métodos anticonceptivos hormonales e intrauterinos en general se han mostrado seguros en mujeres con infección VIH. (189-192)

La anticoncepción hormonal no parece interferir en la progresión de la enfermedad, ni con la eficacia del TAR (192), pero, las interacciones de los anticonceptivos hormonales y los fármacos ARV pueden conducir a efectos indeseables. (Tabla 1) Los niveles plasmáticos del etinil estradiol y/o de noretindrona pueden aumentar al ser inhibido su aclaramiento, o disminuir al ser inducido. (189-198)

El primer caso supondría un mayor riesgo de la toxicidad asociada a los anticonceptivos, que en ocasiones se solapa a comorbilidades comunes en la población con infección por VIH, a modo de ejemplo las alteraciones en el metabolismo de los hidratos de carbono, la intolerancia gastrointestinal o el tromboembolismo, serían situaciones de mayor prevalencia en los pacientes con infección por VIH.

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.

Tabla 1. Interacciones entre los antirretrovirales y los anticonceptivos hormonales

Fármaco	Comentarios sobre las interacciones de los fármacos antirretrovirales con anticonceptivos
ATV/r	<p>Se recomienda que el anticonceptivo oral tenga, como mínimo, 30 µg de etinilestradiol.</p> <p>No debe administrarse con otros anticonceptivos hormonales. (sin estudios)</p>
FPV/r	<p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p> <p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles).</p>
LPV/r	<p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles)</p> <p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos</p>
DRV/r	<p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles)</p> <p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p>
SQV/r	<p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p> <p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona.</p> <p>No modifica los niveles de noretindrona. (disminuye los niveles de etinilestradiol)</p>
TPV/r	<p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p> <p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona. (No modifica los niveles de noretindrona, disminuye los niveles de etinilestradiol).</p>
ATV	<p>Aumenta los niveles de etinilestradiol y los de noretindrona.</p> <p>Se recomienda que el anticonceptivo oral tenga, como máximo, 30 µg de etinilestradiol.</p> <p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p> <p>(No hay estudios con dosis menores de 25 µg de etinilestradiol, ni con otros ACO).</p>

Fármaco	Comentarios sobre las interacciones de los fármacos antirretrovirales con anticonceptivos
FPV	<p>Aumenta los niveles de etinilestradiol y los de noretindrona.</p> <p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p>
NFV	<p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona. (disminuye sus niveles).</p> <p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos o adicionales.</p> <p>No modifica los niveles de DMPA (datos preliminares).</p>
IDV	<p>Aumenta los niveles de etinilestradiol o noretindrona. No se recomienda el ajuste de dosis.</p>
EFV	<p>Aumenta los niveles de etinilestradiol. Se desconoce el significado clínico.</p> <p>Se recomienda no utilizar.</p> <p>No modifica los niveles de DMPA (datos preliminares).</p>
NVP	<p>Deben considerarse métodos anticonceptivos alternativos.</p> <p>No debe administrarse junto con anticonceptivos que contengan etinilestradiol o noretindrona (disminuye sus niveles).</p> <p>No modifica los niveles de DMPA (no ajuste de dosis).</p>
ETV	<p>Aumenta los niveles de etinilestradiol, y no modifica los de noretindrona. No precisa ajuste de dosis</p>
MVC	<p>No interaccionan con los etiniestradiol ni levonorgestrel. Su uso conjunto es seguro.</p>
RAL	<p>No interaccionan con los anticonceptivos. Su uso conjunto es seguro.</p>

Recomendaciones según las Fichas Técnicas de los fármacos y Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents (December 1, 2009).

Cuando se usan estos fármacos se recomienda la utilización de medios alternativos o adicionales de contracepción. También se debe estar alerta, en los casos de inhibición metabólica, ante una mayor incidencia de sus efectos adversos.

Debería considerarse el efecto del acetato de medroxiprogesterona depot (Depo-Progevera) en pacientes con osteoporosis establecida o con factores de riesgo para sufrirla, por su efecto negativo sobre la densidad mineral ósea. (199) Aunque por razones no aclaradas, el uso de este fármaco se asocia en estudios epidemiológicos con un mayor riesgo de adquisición de VIH en mujeres jóvenes (18-24 años). (200)

Hay muy pocos datos respecto a otros tipos de anticoncepción hormonal combinada (parches de larga duración, anillos vaginales con componente hormonal, etc.), por ello, se recomienda también el uso de medios combinados de contracepción. También son pocos los estudios con el acetato de medroxiprogesterona de depósito (DMPA), que no parece ver afectados sus niveles por el NFV, la NVP o el EFV. (201,202)

Un último aspecto a tratar es el de la contracepción de urgencia, muy frecuente en la población general y con muy poca información en las mujeres que viven con el VIH en TAR. En el 17º CROI (203) fueron presentados datos sobre la disminución de concentraciones plasmáticas del levonorgestrel, cuando se administraba a dosis habituales en mujeres que tomaban efavirenz, limitando la eficacia de la intervención y el riesgo de embarazo no deseado. Los autores sugieren la necesidad de aumentar la dosis del levonorgestrel, aunque se desconoce la adecuada. Se carece de datos con otros ARV.

RECOMENDACIONES

1. La prescripción de ARV debe tener en cuenta el uso actual o planificado de anticonceptivos. Nivel 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. Nivel A-III.

9.7. TAR durante el embarazo.

9.7.1. Introducción.

El principal objetivo en una mujer gestante es la prevención de la transmisión materno-infantil (PTMI) y, para ello, es fundamental que la mujer embarazada infectada por el VIH realice TAR, independientemente del número de CD4 que tenga. Se recomienda realizar la serología frente al VIH a todas las embarazadas independientemente de sus antecedentes epidemiológicos. (204,205)

9.7.2. Factores para valorar el TAR durante el embarazo.

9.7.2.1. Estado inmunológico materno y riesgo de transmisión vertical.

El riesgo de transmisión se relaciona estrechamente con el modo del parto y con ciertos factores maternos como la CVP y el número de linfocitos CD4. El factor materno más importante asociado al riesgo de transmisión vertical (TV) en gestantes que toman TAR es la CVP siendo el objetivo principal del TAR mantener la CVP indetectable durante la gestación. Por lo general, en la mayoría de las guías se establece un dintel inferior a las 1.000 copias/ml para realizar una cesárea electiva. Se ha descrito una tasa de transmisión de 0,96% en mujeres con CVP inferior a 1.000 cop/ml tratadas con ARV y de 9,8% en mujeres no tratadas en el mismo rango de CVP (inferior a 1.000 cop/ml), lo cual demuestra la importancia del TAR incluso en madres con CVP baja.

Últimos estudios han confirmado estos datos y se ha documentado la existencia de CV en canal vaginal (endocervix, exocervix y vagina) con CV plasmática indetectable planteando la posibilidad de que se pudiera producir transmisión con CVP por debajo de las 50 cop/ml. Así y todo, en el momento actual, la decisión de realizar o no una cesárea con CV indetectable deberá ser individualizada y tomada conjuntamente entre la madre y el ginecólogo, conociendo los riesgos potenciales de ambas opciones. (204-206)

9.7.2.2. TAR y riesgo de resistencias.

El empleo de terapias subóptimas en el embarazo junto con el empleo de ARV de baja barrera genética pueden condicionar la aparición frecuente de mutaciones de resistencia, tal y como se han documentado en diferentes estudios en los que se han utilizado en monoterapia o en dosis única. Con el fin de minimizar el riesgo de

aparición de resistencias, deberemos tener en cuenta una serie de evidencias que son fundamentales en el embarazo:

- El tratamiento de elección en el embarazo siempre es el TAR eficaz, estando la monoterapia poco justificada a excepción de situaciones especiales que deberán ser individualizadas.
- En caso de interrupción del TAR, después del parto o durante la gestación debido a toxicidad o intolerancia, si la combinación consta de 2 AN y NVP, la administración de NVP se interrumpirá 7-14 días antes, dada su larga vida media. En las pautas triples con IP todos los fármacos deben interrumpirse a la vez.
- Se deberá realizar un estudio de resistencias, tanto a gestantes que nunca han recibido TAR como a aquellas que reciben TAR y están con CVP detectable al inicio del embarazo. Esta recomendación se basa en que se ha documentado la transmisión de cepas de virus resistentes procedentes de personas en TAR, por lo que una proporción creciente de personas con VIH que nunca han recibido tratamiento pueden albergar mutaciones primarias de resistencia a ARV. (65, 66, 204, 205)
- En las gestantes con TAR previo, a fin de escoger la pauta de tratamiento óptima durante el embarazo, deben considerarse las pautas de ARV administradas y los resultados de los estudios de resistencia realizados con anterioridad.

9.7.2.2.1. Resistencia a Zidovudina.

Uno de los principales problemas con el que nos podemos encontrar es que la mujer embarazada tenga documentada una resistencia a ZDV y que su régimen terapéutico anteparto no incluya ésta. Las *“Recommendations for Use of Antiretroviral Drugs in Pregnant HIV-Infected Women for Maternal Health and Interventions to Reduce Perinatal HIV Transmission in the United States”*, revisadas en abril de 2010 (73), recomiendan que en estos casos siempre 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. Esta decisión está basada en diferentes estudios que demuestran que en el

momento del parto se mezclan poblaciones de virus y algunos con resistencia a ZDV de bajo nivel, y sólo el virus de tipo salvaje es el que se encuentra en el niño/a. Otros estudios han sugerido que las mutaciones de resistencia pueden disminuir el *fitness viral* y posiblemente disminuir la transmisión. La eficacia del PACTG 076 con un régimen ZDV parece estar basado no sólo en la reducción de niveles de VIH, sino también en la profilaxis pre y postexposición en el niño/a ya que cruza la placenta fácilmente. El metabolismo a trifosfato activo, que requieren todos los AN para su activación, no se ha observado dentro de la placenta con otros AN que han sido evaluados (ddl y ddC). Además, se ha demostrado que la ZDV reduce los niveles de ARN viral en secreciones genitales. A esto debemos añadirle que ZDV tiene la mejor penetración en el SNC comparado con otros AN. Todos estos datos justifican el uso de ZDV intraparto en una mujer con resistencia demostrada a ZDV para prevenir la TV.

9.7.3. Toxicidad y efectos adversos

El embarazo en la mujer VIH positiva es una situación excepcional que no debe impedir la optimización de la terapia, pero que implica la elección específica tanto de fármacos como de sus dosis (los niveles de algunos fármacos disminuyen en el segundo y tercer trimestre, por lo que pueden tener que ser aumentados, recomendándose su monitorización), al momento del inicio del TAR, a los efectos adversos por toxicidad durante el embarazo y a los potenciales riesgos para el neonato (Tabla 1 y 2).

Aunque los datos de seguridad de los ARV para el feto son limitados se puede destacar:

1. ZDV es segura al menos a corto y medio plazo, aunque un estudio sugirió riesgo de toxicidad mitocondrial en niños/as.
2. EFV es un fármaco potencialmente teratógeno, por lo que está contraindicado al menos durante el primer trimestre.
3. Es posible que los IP se asocien con bajo peso al nacer (206) o prematuridad (207)
4. La seguridad de otros fármacos no es del todo conocida, y aunque están catalogados como categoría “B” o “C” de la FDA (Tabla 1). Los datos disponibles de seguridad, especialmente a largo plazo, son limitados. Se tiene escasa información de TDF, ATV, FPV e IDV y muy escasa de ETV, DRV, MRV, RAL (208-210) y TPV. Por ello, se deben evitar estos fármacos, salvo en pacientes

embarazadas en fracaso, en cuyo caso deberemos orientarnos en función de la poca información disponible.

Existe un registro establecido en 1989 que recoge de forma prospectiva la prevalencia en malformaciones entre los expuestos durante el primer trimestre, que es del 2,9%, similar al de la población no expuesta (2,7%) (207)

En cuanto a la madre, debemos reseñar que se han descrito casos de toxicidad mitocondrial y acidosis láctica en gestantes. Estos efectos secundarios se asociaron inicialmente a ZDV pero posteriormente se han descrito casos relacionados con d4T. Aunque la acidosis láctica grave no letal se ha descrito con otros AN sin embargo, la FDA ha comunicado tres muertes maternas por acidosis láctica y tres muertes fetales en mujeres tratadas con d4T y ddl como AN, por lo que desaconseja esta combinación. Además se ha descrito que la hepatotoxicidad por NVP sería 12 veces más frecuente en gestantes con CD4 >250 células/ μ L. (211) Los IP pueden desencadenar una diabetes o exacerbar una diabetes preexistente. Por otra parte, la gestación es una situación de riesgo para el desarrollo de hiperglucemia por lo que en gestantes tratadas con IP se debe vigilar estrechamente la glucemia.

9.7.4. Fármacos.

Los criterios para el uso de fármacos ARV en la mujer embarazada difieren respecto a las recomendaciones válidas para población adulta, ya que debe considerarse la seguridad de la madre y del niño/a. Deben evitarse los fármacos potencialmente teratogénos empleándose los fármacos en los que se dispone de mayor experiencia en cuanto a seguridad. Como norma general, cuando exista otra opción, no se usarán ARV con pocos datos conocidos en la gestación. El fármaco disponible con mayor experiencia en gestantes es la ZDV y debe formar parte del TAR siempre que sea posible, excepto si existe resistencia documentada o intolerancia al mismo. Existen diferentes sociedades científicas que realizan sus recomendaciones y que son prácticamente iguales en todas ellas con discretas variaciones. Todas ellas se basan en niveles de evidencia y de seguridad recogidos de ensayos clínicos, estudios de cohortes y estudios de bioseguridad (Tabla 3).

Las diferentes combinaciones, los fármacos de elección y los alternativos vienen recogidos en la tabla 3, así como las consideraciones especiales a cada uno de ellos. Algunos fármacos utilizados durante el embarazo pueden precisar ajuste de dosis tal y como se comenta en el apartado 9.2.1.3.

9.7.5. Cuando iniciar el TAR.

La mayoría de los casos de TV del VIH se producen durante el parto y/o en las últimas semanas de gestación. A pesar de ello, se han comunicado algunos casos de transmisión materno-fetal durante las primeras semanas de gestación detectándose el virus en el líquido amniótico.

Como norma general, en una gestante sin terapia previa, el inicio de la misma se realizará en la 14 semana. En la figura 1 viene recogido un algoritmo sobre las actuaciones en la mujer con deseo de embarazo.

9.7.6. Cuando cambiar el TAR.

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 teratígeno y de los fármacos no recomendados.

Si bien es cierto que cada vez se publican más estudios de uso de EFV durante el primer trimestre del embarazo sin que exista ninguna malformación (212), la recomendación de retirada es común en todas las guías especialmente cuando la mujer se encuentra en el primer trimestre de embarazo.

En el caso de gestantes en tratamiento con NVP y CVP indetectable, se mantendrá el mismo tratamiento ya que se ha demostrado que los efectos tóxicos hepáticos de la NVP aparecen en mujeres naïves al TAR y con CVP detectables.

Tras esta primera valoración de los fármacos, nos podemos encontrar ante dos posibles situaciones: replicación o no replicación vírica (Tabla 4).

9.7.6.1. Gestante con TAR previo y sin replicación vírica.

En esta situación las recomendaciones actuales se dirigen hacia el mantenimiento de la terapia, sustituyendo los ARV con potencial teratígeno. La modificación de la terapia vendrá condicionada por la historia de TAR y los estudios de resistencias anteriores. Si la paciente estuviera recibiendo una pauta sin ZDV, diversos autores aconsejan modificar el TAR de forma que ésta, esté incluida siempre y cuando no existan mutaciones que condicionen resistencias a ZDV.

En los casos de cesárea programada en pacientes en tratamiento con d4T por distintos motivos (anemia, resistencia a ZDV...) se deben suspender la toma matutina de d4T y administrar ZDV intravenosa, dado que existe antagonismo entre ambos fármacos.

9.7.6.2. Gestante con terapia y con replicación vírica.

El primer paso es valorar si la falta de eficacia es por un mal cumplimiento o por la presencia de resistencias. El ajuste del TAR se realizará aplicando los criterios descritos en el apartado anterior, estableciendo como objetivo la supresión de la replicación, al menos en las últimas semanas de gestación. Para alcanzar este objetivo en ocasiones se debe recurrir a fármacos de segunda elección. La inclusión de ZDV en pacientes con resistencias a la misma debería ser considerada solamente cuando el uso de otros nucleósidos se encuentre limitado por la aparición de resistencias o toxicidad, dado el efecto protector de la ZDV a nivel placentario incluso en pacientes con resistencias.

9.7.7. Cuando suspender el TAR.

La suspensión del TAR estaría condicionada por los posibles efectos adversos sobre el recién nacido y la gestante. Dada la elevada capacidad replicativa del virus tras la suspensión del TAR y el riesgo de contagio intrauterino, no se aconseja la interrupción del TAR durante las primeras semanas de gestación en aquellas mujeres que vienen siguiéndolo. En cambio, debe suspenderse el TAR ante la presencia o sospecha de efectos adversos relacionados con la medicación tales como acidosis láctica, síndrome de HELP, preeclampsia u otras entidades que supongan un grave riesgo para la madre y para el feto. 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.

9.7.8. TAR postparto.

En las recomendaciones actuales de TAR en adultos con infección por el VIH no existe una recomendación específica de retirada del mismo cuando se inició para prevenir la TV. En aquellas mujeres en las que el tratamiento se fundamentó únicamente en prevenir la TV, la suspensión de la terapia estaría justificada tras la valoración analítica un mes después del parto, si bien no existen recomendaciones universalmente aceptadas a este respecto y algunos autores recomiendan la suspensión inmediata al parto. Si tenemos en cuenta la revolución hormonal que se produce seguida al parto,

parece razonable esperar un tiempo prudencial para repetir los CD4 y la CVP y valorar de forma más fiable la necesidad o no de suspensión del TAR.

RECOMENDACIONES

1. El objetivo del TAR es conseguir CVP indetectable. (Nivel B-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 de otro fármaco posológicamente más cómodo, debe ser ZDV que se administrará durante el embarazo, en el parto (vía endovenosa) y al recién nacido. Nivel A-I.
2. Debe ser realizado un test de resistencias en todas las mujeres VIH+ embarazadas sin TAR o en las que la CVP sea detectable. Nivel 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 electiva o no. Niveles B y C-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 (FPV, TDF, ATV, DRV, TPV, ENF, MVC, ETR y RAL) Nivel C-III.
5. No se recomienda la combinación de d4T+ddl por el riesgo de acidosis láctica. Nivel B-II
6. Si no se consigue una CVP indetectable se debe recomendar una cesárea programada en la semana 37-38. Nivel A-II.

Tabla 1. Clasificación de fármacos en gestación según la FDA

A	Estudios controlados no muestran riesgos: - Estudios controlados adecuados en mujeres gestantes no han demostrado riesgos para el feto
B	No evidencia de riesgo en humanos: Dos posibilidades - Estudios en animales muestran riesgos no hallados en estudios humanos - Aunque no se han demostrado riesgos en estudios animales, no se han realizado estudios adecuados en humanos.
C	No se pueden descartar riesgos: -No existen estudios humanos. Los estudios en animales son positivos o no existen -Los beneficios potenciales pueden justificar los riesgos potenciales

D	Evidencia positiva de riesgo: -Existe evidencia de riesgos para el feto. -Los beneficios potenciales pueden compensar los riesgos
X	Contraindicados en la Gestación: -Existe evidencia de riesgos potenciales que claramente sobrepasan los posibles beneficios

Tabla 3. Datos preclínicos y clínicos relevantes del uso de ARV en el embarazo

Nombre genérico ARV	Categoría FDA	Paso placentario. Ratio RN-madre	Estudios sobre potencial carcinógeno en animales a largo plazo	Estudios sobre teratogenicidad en animales
Análogos de nucleósidos/t				
Abacavir	C	Si (ratas)	Positivo	Positivo
Didanosina	B	Si (humanos) 0,5	Negativo	Negativo
Emtricitabina	B	Si (ratones y conejos) 0,4-0,5	Negativo	Negativo
Lamivudina	C	Si (humanos) ~ 1	Negativo	Negativo
Estavudina	C	Si (monos) 0,76	Positivo	Negativo
Tenofovir	B	Si 0,95-0,99	Positivo	Negativo
Zidovudina	C	Si (humanos) 0,85	Positivo	Positivo
No Análogos de nucleosidos				
Efavirenz	D	Si ~ 1	Positivo	Positivo
Etravirina	B	Desconocido	Positivo	Negativo
Nevirapina	B	Si (humanos) ~ 1	Positivo	Negativo
Inhibidores de la Proteasa				
Atazanavir	B	Mínima/variable (humanos)	Positivo	Negativo
Darunavir	C	Desconocido	Positivo	Negativo
Fosamprenavir	C	Desconocido	Positivo	Negativo
Indinavir	C	Mínima (humanos)	Positivo	Negativo
Lopinavir/r *	C	Si (humanos) 0,20±0,13	Positivo	Positivo
Nelfinavir	B	Mínima/variable (humanos)	Positivo	Negativo
Ritonavir	B	Mínima (humanos)	Positivo	Positivo
Saquinavir	B	Mínima (humanos)	Negativo	Negativo
Tipranavir	C	Desconocido	Positivo	Negativo
Inhibidores de la Entrada				
Enfivirtide	B	No	No realizados	Negativo
Maraviroc	B	Desconocido	Negativo	Negativo
Inhibidores de la Integrasa				
Raltegravir	C	Si (ratas y conejos)* Ratas: 1,5-2,5 Conejos: 0,02	En marcha	Negativo

* En la vigilancia post-comercialización del APR no se ha notificado un incremento del riesgo en defectos en el nacimiento por exposición a LPV/r en 600 mujeres expuestas en el 1er trimestre. La prevalencia en defectos en el nacimiento en mujeres expuestas a LPV/r en cualquier trimestre es comparable con la prevalencia observada en la población general. Basándose en estos datos es improbable un riesgo de malformación en humanos.

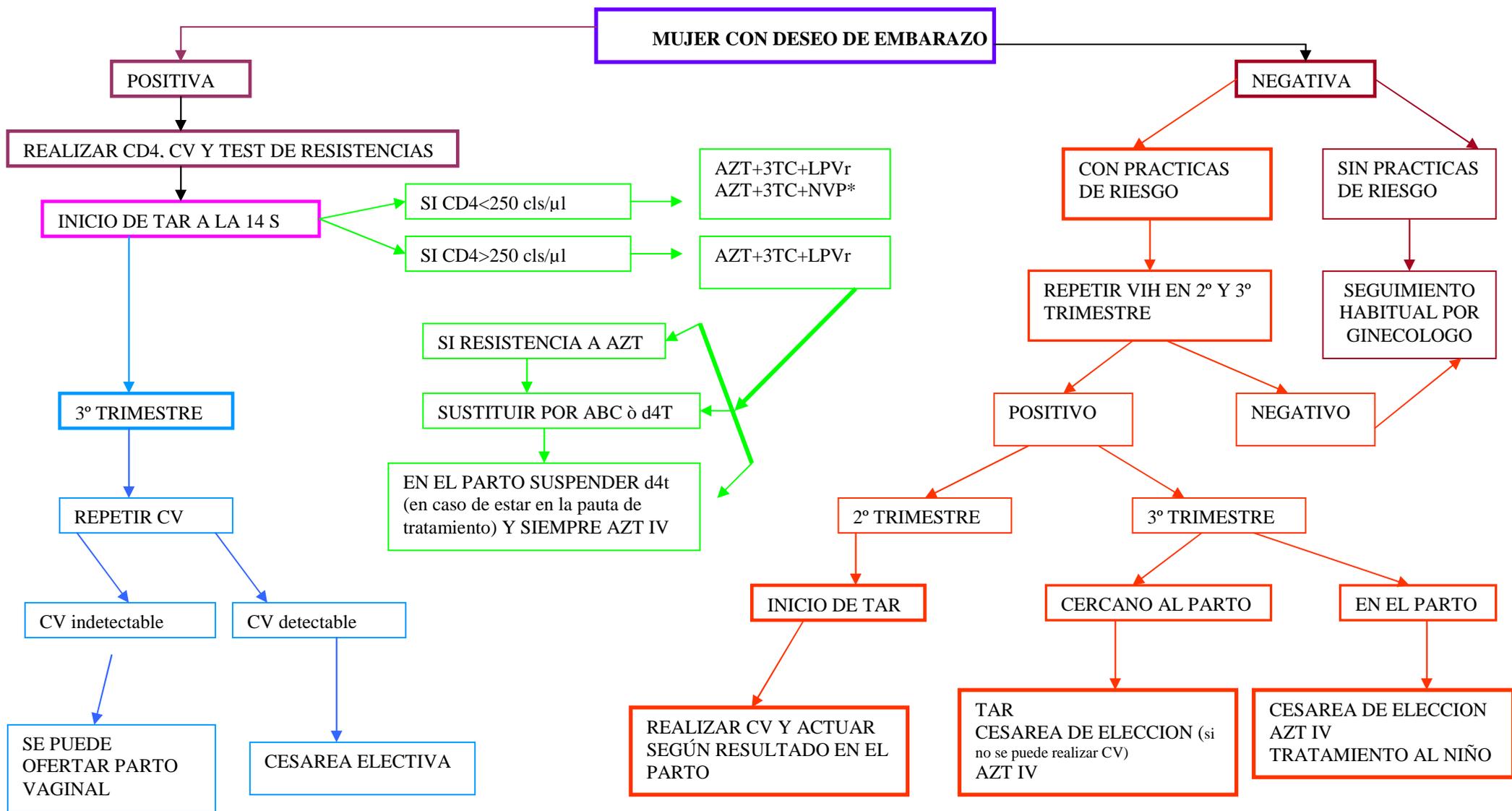
Tabla 3. Diferentes Guías de TAR en embarazo

	EACS (A) (Octubre 2011)		PNS/GESIDA/SEGO/SEIP (B) (En prensa 2012)		DHHS (Department of Health and Human Services (Septiembre 2011) ©		OPS (Organización Panamericana de la Salud (2010) (D)	
Pautas Recomendadas	Zidovudina Recomienda las mismas pautas que en no embarazo	Lopinavir/r Saquinavir/r Atazanavir/r	Zidovudina Lamivudina	Lopinavir/r	Zidovudina Lamivudina	Nevirapina Ψ Lopinavir/r	Zidovudina Lamivudina	Nevirapina Ψ Lopinavir/r Saquinavir/r
Pautas alternativas		Nevirapina no de inicio, si de continuación	Didanosina Abacavir+ Tenofovir & Estavudina	Nevirapina Saquinavir/r Atazanavir/r Nelfinavir	Didanosina * Emtricitabina Abacavir + Estavudina * Tenofovir&	Atazanavir/r Saquinavir/r (1000/100 bid)	Didanosina Abacavir+	
Uso en circunstancias especiales					Efavirenz Υ	Indinavir/r (400/100)	Tenofovir& Efavirenz Υ	
No recomendadas por falta de datos			FTC	Fosamprenavir/r Tipranavir/r Danavavir/r T20 Maraviroc Raltegravir Etravirina	Etravirina Ralpivirina	Fosamprenavir/r Tipranavir/r Darunavir/r T20 Maraviroc Raltegravir		
Contraindicadas	Efavirenz Estavudina+ Didanosina* Triple AN		Estavudina+ Didanosina* Efavirenz		Estavudina+ Didanosina		Estavudina+ Didanosina	

* Se han reportado casos de acidosis láctica fatal en mujeres embarazadas al combinar d4T+ddl + Se desconoce el porcentaje de reacciones de hipersensibilidad en mujeres embarazadas. Se recomienda realizar un test HLA-B*5701 para identificar las pacientes con riesgo de reacciones. & Datos limitados en embarazo. Parece que el área bajo la curva disminuye en el 3º trimestre de la gestación. Potencial efecto sobre el hueso del feto.
 Ψ Monitorizar posible toxicidad hepática en mujeres con CD4 <250 cel/ μ l naives a TARV.
 Υ Está clasificado por La FDA como D, habiéndose observado anencefalia, anoftalmia, fisura palatina y defectos en El tubo neural durante su uso en El primer trimestre de La gestación. Aun y todo el riesgo relativo es incierto.
A: http://www.europeanaidscinicalsociety.org/guidelinespdf/1_Treatment_of_HIV_Infected_Adults.pdf
B: http://w.mspsi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/DocC onsensoTARGESIDA_PNSAg2011.pdf
C: <http://aidsinfo.nih.gov/contentfiles/PerinatalGL.pdf>
D: http://new.paho.org/clap/index.php?option=com_docman&task=doc

Tabla 4. Diferentes escenarios clínicos

Gestante con TARV previo y sin replicación vírica	Gestante con terapia y con replicación vírica	Gestante sin terapia y que acude en el momento del parto
<p>Mantener la terapia, sustituyendo los ARV con potencial teratógeno</p> <p>Si la paciente estuviera recibiendo una pauta sin ZDV, se aconseja modificar el TAR e incluir ZDV siempre y cuando no existan mutaciones que condicionen resistencias a ZDV.</p> <p>En los casos de cesárea programada en pacientes en tratamiento con d4T, se deben suspender la toma matutina de d4T y administrar ZDV intravenosa, dado que existe antagonismo entre ambos fármacos.</p> <p>Plantear cesárea si CV en la 36 semana >1000 cop/ml</p>	<p>Valorar si la falta de eficacia es por un mal cumplimiento o por la presencia de resistencias. Para ello se hará un test de resistencia a ARV.</p> <p>El ajuste del TAR se realizará aplicando los mismos criterios que en el apartado anterior. El objetivo debe ser la supresión de la replicación, al menos en las últimas semanas de gestación.</p> <p>Si es necesario recurrir a fármacos de segunda elección.</p> <p>Cesárea electiva en el momento del parto</p>	<p>Fracaso de la prevención</p> <p>Iniciar triple terapia si acude antes del parto</p> <p>Si acude en el momento del parto INDICACION ABSOLUTA de CESAREA ELECTIVA</p> <p>Siempre AZT IV. 2mg/Kg en bolo a pasar en 1 hora al inicio del parto y luego 1mg/Kg/ hora hasta pinzar el cordón+ dosis única de NVP</p> <p>Mantener el TAR con AZT+3TC durante 1 semana</p>



* Siempre que no se pueda utilizar la pauta con LPVr

10. SALUD SEXUAL DE LAS MUJERES CON INFECCIÓN POR VIH.

10.1. ASPECTOS AFECTIVO SEXUALES DE LAS MUJERES CON VIH.

10.1.1. Introducción.

El marco teórico del que se parte en este capítulo toma la salud sexual como un derecho humano, desde un enfoque holístico e integral. Este planteamiento está recogido en la Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva (ENSSR) del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad,(213) en la que se establece la necesidad de desarrollar estrategias de actuación, programas y proyectos que estén enfocados directamente a la mejora de la salud sexual y que consideren no sólo los aspectos biológicos de la salud, sino también los estructurales, sociales y psicológicos, todos fundamentales para abordar la salud sexual de mujeres y hombres.

Como se recoge en la ENSSR, las formas de vivir la sexualidad expresan las relaciones sociales de desigualdad entre mujeres y hombres, constatándose que se encuentran marcadas todavía por los estereotipos y roles de género tradicionales que determinan el papel de unas y otros en las relaciones sexuales.

Estamos ante la persistencia de un modelo de de salud sexual vinculado a la salud reproductiva, muy condicionado por las etapas del ciclo vital, que marca mayoritariamente la sexualidad a las edades centrales de la reproducción, especialmente para las mujeres, a mucha distancia de un modelo de salud sexual integral desarrollado a lo largo de la vida.

La ENSSR plantea la necesidad de promover una atención de calidad con servicios accesibles a la salud sexual, contribuyendo a mejorar la vivencia de la sexualidad de manera integral, autónoma, diversa, igualitaria, placentera, responsable, saludable y respetuosa a lo largo de la vida, en donde los derechos sexuales y reproductivos de mujeres y hombres con independencia de sus opciones y orientaciones sexuales e identidades de género, queden garantizados.

Desde este planteamiento, a continuación se proponen diferentes aspectos que se deberían tener en cuenta en la práctica clínica, para el abordaje de la salud sexual de las mujeres con VIH.

10.1.2. Atención de la salud sexual de las mujeres con VIH.

Las mujeres con VIH presentan en ocasiones trastornos asociados a la sexualidad que afectan en gran medida a su calidad de vida y a su salud psíquica y emocional, ya que dificultan la capacidad para disfrutar y participar en una relación sexual deseada.

Estas alteraciones en la esfera de la sexualidad pueden estar producidas, entre otros motivos, por el impacto emocional del diagnóstico, que puede hacer que se sientan confusas en cuanto al modo en que van a afrontar la sexualidad y cómo van a relacionarse íntimamente con otras personas, el miedo al rechazo y al abandono, el sentimiento de culpa o el temor a transmitir el virus o reinfectarse, los efectos secundarios de los tratamientos, los inconvenientes de la prevención, la angustia frente a la revelación del seroestatus a la pareja afectiva-sexual, etc. Todo esto puede llevar al aislamiento emocional y a la abstinencia sexual. (214)

A pesar de que las quejas sobre los problemas relacionados con la sexualidad son frecuentes, es un aspecto al que no se le ha prestado suficiente atención, y se ha infravalorado tanto en los estudios como en las consultas. Y cuando se aborda, se reduce a un problema de seguridad y protección. (215)

Pero abordar la salud sexual de las mujeres con VIH implica no sólo centrarse en la prevención de riesgos asociados al comportamiento sexual, sino favorecer un concepto de salud sexual integral y holístico: una sexualidad saludable, placentera e igualitaria, (213) teniendo en cuenta las necesidades de las mujeres y los diferentes aspectos vinculados con la salud sexual que son importantes para ellas.

De cara a mejorar la calidad de la atención en la práctica clínica, es importante ofrecer accesibilidad para dar respuesta a dudas, dificultades y necesidades que les pueden surgir a las mujeres con VIH, como, entre otros, el temor a establecer relaciones por miedo a transmitir el virus a otras personas o reinfectarse a sí mismas, el temor a la intimidad, a ser rechazadas, dificultades en las relaciones sexuales, problemas con la imagen corporal, sentimientos de culpa e inseguridad, la anticoncepción en las diferentes etapas de la vida, la violencia de género incluyendo la violencia sexual, la identidad sexual y de género, los conflictos y/o malestares en la vivencia de las opciones y orientaciones sexuales, y también aquellas otras dificultades relacionadas con la erótica sexual, la comunicación y los afectos.

10.1.2.1. Impacto del diagnóstico de VIH, deseo y satisfacción sexual.

Según diferentes estudios realizados, la disfunción sexual en mujeres con VIH es frecuente y se asocia principalmente a factores psicológicos y al propio diagnóstico de VIH, (216) muchas de ellas experimentaron cambios significativos en su actividad sexual, con periodos prolongados de abstinencia y en algunos casos rechazo al sexo, deserotización, falta de deseo e insatisfacción. (217-219) Algunos estudios muestran que esta disminución de la actividad sexual es más frecuente que entre los hombres con VIH. (217)

La manifestación más común en las mujeres con VIH es la disminución de la libido, que influye en la satisfacción de las relaciones sexuales. (220)

En un estudio realizado por Denis y Hong (2003) (224) encontraron que las mujeres con VIH puntuaron significativamente más bajo que las mujeres VIH negativas, en aspectos como interés sexual, capacidad para tener orgasmo, satisfacción sexual, problemas sexuales y satisfacción con las relaciones a excepción de la frecuencia y satisfacción de la masturbación.

10.1.2.2. Medidas de prevención.

Es necesario informar a las mujeres con VIH sobre las medidas de prevención adecuadas a sus necesidades y a sus prácticas sexuales, teniendo en cuenta las diferentes opciones, orientaciones e identidades sexuales y de género.

No hay que olvidar que, entre las mujeres con VIH, las lesbianas, las que practican sexo con otras mujeres pero no se identifican como lesbianas y las transexuales experimentan un estigma añadido a causa de su sexualidad, además de por su estado serológico. (221)

No sólo se debería informar acerca de preservativo masculino, sino también de otras opciones como el preservativo femenino, otras barreras de látex que se pueden utilizar durante el sexo oral, así como del riesgo de transmisión de VIH y otras ITS si se intercambian juguetes sexuales.

El uso del preservativo en las mujeres con VIH viene condicionado por el estado serológico de la pareja, y la negociación del mismo condiciona el tipo de relación afectivo-sexual que establecen las mujeres. Según diferentes estudios realizados con mujeres con VIH, cuando la pareja tiene VIH el uso del preservativo decae ya que para

las mujeres resulta más difícil negociar su uso con una pareja VIH positiva o con compañeros ocasionales (219-222) mientras que es más frecuente y consistente en cambio, en los casos de nuevas parejas regulares.

El estudio realizado por Latka y colaboradores (223) constata que las mujeres con VIH tienden a proponer más el uso del preservativo que los hombres, siendo la respuesta de ellos negativa. Las mujeres tienen un sentimiento de responsabilidad muy elevado y mucho miedo a transmitir el virus.

Esto es consistente con investigaciones que muestran que las mujeres con VIH tienen menos probabilidades de poner a sus parejas masculinas en riesgo que a la inversa y utilizan más el preservativo cuando los hombres están en riesgo.

Esta situación hace reflexionar sobre la direccionalidad de la responsabilidad en la transmisión de la infección que recae sobre la mujer con VIH, el uso del preservativo como medida para proteger al otro conlleva, a su vez, una desprotección propia frente a otras ITS o a la posible reinfección. Es una manifestación más del rol de cuidadora asociado al género. (222)

Los roles de género determinan conductas de autocuidado menores en las mujeres con VIH, dado que en el rol que asumen parece que el cuidado va siempre dirigido a las personas del entorno.

10.1.3. Violencia de género.

Otro aspecto importante a tener en cuenta a la hora de abordar la salud sexual de las mujeres con VIH, es la violencia de género.

Existe una relación bidireccional entre violencia y VIH: El funcionamiento de las relaciones abusivas de género incrementa la vulnerabilidad de las mujeres a infectarse y, al mismo tiempo, las mujeres diagnosticadas son más vulnerables a la discriminación y a ser objeto de violencia. (16)

Se ha mostrado que las mujeres con infección por VIH pueden estar en riesgo de sufrir episodios de violencia, desde insultos a agresiones físicas y sexuales, tras comunicar su estado serológico a sus parejas. (224,225)

Es necesario integrar el abordaje de la violencia en el contexto del trabajo de los y las profesionales que intervienen en VIH. Trabajar en la detección y atención de las diferentes manifestaciones de la violencia sexual, y tener una actitud de alerta ante

una serie de signos y síntomas que pueden hacer pensar en una posible situación de maltrato, por lo que el personal de salud debe conocerlos para poder identificarlos. (226)

10.1.4. La revelación del estado serológico a la pareja afectiva-sexual.

Otra de las dificultades con la que se encuentran las mujeres con VIH está relacionada con la revelación del estado serológico a las parejas sexuales.

El miedo al rechazo y al abandono puede llegar a paralizarlas, impidiendo acercamientos afectivos y alejando la posibilidad de tener pareja. Por este motivo, algunas mujeres manifiestan sentirse cómodas teniendo relaciones sexuales sólo con personas con VIH, ya que de esta forma evitan la situación de tener que comunicar su estado serológico a la pareja. (222)

Las dificultades y miedos asociados a cómo y en qué momento comunicar el estado serológico a la pareja son cuestiones importantes que se deben abordar con las pacientes.

10.1.5. Autopercepción de la imagen corporal.

El cambio de la imagen corporal puede provocar en las mujeres con VIH un descenso en la autoestima y afectar a la vivencia de la sexualidad, con la disminución del deseo sexual, al hacerlas sentir menos atractivas y más inseguras sobre sus cuerpos. Se trata por tanto de un aspecto importante que puede influir también a la hora de establecer relaciones de pareja.

El desconocimiento de los posibles cambios y la percepción del cuerpo como extraño, incierto y frágil pueden dar lugar a la negación del cuerpo erótico, originando problemas con la autoestima y la autoimagen y dificultades en las relaciones sexuales.

Esta dolencia con síntomas extremadamente visibles, puede llevar a la paciente a un estado de autoaislamiento e indefensión y causar un impacto negativo en el cumplimiento del tratamiento y ser un problema para la adherencia.

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda abordar la salud sexual de las mujeres con VIH y centrarse no sólo en la prevención de riesgos asociados al comportamiento sexual, sino favorecer un concepto de la sexualidad integral y holístico: una sexualidad saludable, placentera e igualitaria. Nivel B-III

2. Es necesario que se incluya una historia sexual de las pacientes con VIH que contribuya a situar este aspecto de la salud en el lugar que le corresponde. Nivel B-III

10.2. DISFUNCIONES SEXUALES E ITS.

10.2.1. Introducción.

La clasificación internacional de enfermedades (CIE-10) de la OMS cataloga la disfunción sexual como “las distintas formas en las que una persona es incapaz de participar en una relación como ella quisiera” (227). Asimismo, también señala que “la respuesta sexual es un proceso psicosomático en el que, generalmente, están implicados factores tanto psicológicos como somáticos, en la aparición de una disfunción sexual”. Por tanto, en la misma definición, aparece implícitamente el carácter multifactorial de estos procesos (psicológicos y/o somáticos) de lo que se puede deducir la necesidad de una evaluación multidisciplinar.

A grandes rasgos, la disfunción sexual femenina se puede catalogar en dos grandes grupos: los trastornos de la excitación (deseo sexual hipoactivo, aversión sexual, disfunción sexual femenina, anorgasmia) y los síndromes dolorosos (dispareunia y vaginismo) (228). Si bien antiguamente se hacía más hincapié en los procesos psicológicos como causa de cada una de estas alteraciones, hoy día no se soslaya el posible componente biológico/físico de las mismas y se considera que una evaluación completa ha de comenzar con el aspecto biológico de las alteraciones para que el diagnóstico sea exhaustivo (228). Aunque existen muchos trabajos que tratan sobre la prevalencia de los distintos desórdenes en la población general, existen grandes variaciones en las cifras según los instrumentos que se utilicen para la evaluación (tests, entrevista clínica, definiciones de los trastornos, etc) (229). En cualquier caso, se sabe que la prevalencia de los trastornos es mayor que la que suelen referir los pacientes y que ésta, además, aumenta en pacientes con discapacidad, alteraciones psicológicas como la ansiedad y con enfermedades crónicas y/o tratamientos prolongados en el tiempo, como puede ser el caso de la infección por VIH.

10.2.2. Disfunción sexual en la paciente con infección por el VIH

10.2.2.1. Etiología e incidencia de la disfunción sexual en la paciente con infección por el VIH

Como posibles causas de disfunción sexual en la paciente infectada por el VIH encontramos causas médicas como las endocrinopatías o la neuropatía periférica. En casos extremos, y poco frecuentes en nuestro medio, veríamos la consunción propia de la enfermedad en estadios avanzados; pero también se observan, por supuesto,

causas más comunes a la población general como la simple depleción estrogénica que acompaña a la menopausia. Como se ha comentado en el capítulo anterior, entre las causas psicosociales de las disfunciones sexuales se encuentran la angustia derivada del diagnóstico de VIH, el miedo al rechazo y al abandono, el temor a transmitir el virus o reinfectarse, la ansiedad, depresión, el estrés y la relación con la pareja.(230)

Existen pocos datos acerca de la disfunción sexual en pacientes con VIH. En un estudio con 778 pacientes (128 mujeres) del Reino Unido (231), el 53.5% de los mismos referían problemas con la actividad sexual. En este mismo estudio se observó que los síntomas en relación con el estrés eran igual de prevalentes en el subgrupo de pacientes que recibía TAR, lo que subraya la cuestión de atender no sólo los aspectos médicos de la infección sino también los psicológicos.

En otro estudio realizado en Brasil (232), divide a la población en dos grupos según presente o no sida. Observan que, entre la población femenina, la ausencia de actividad sexual en los últimos 12 meses y la incapacidad para mantener la excitación sexual son significativamente más frecuentes en las mujeres que presentan sida, una vez ajustados los resultados para variables como la etnia o procesos comórbidos. Por último, en otro trabajo que incluía mujeres seropositivas y seronegativas (233) se vio como las primeras presentaban puntuaciones más bajas en el test validado Female Sexual Function Index (FSFI, Índice de Función Sexual Femenina en español), lo que indica más problemas sexuales, sobre todo si eran más mayores, carecían de pareja estable, eran menopáusicas o presentaban síntomas depresivos (en el modelo ajustado). En un análisis de subgrupos también se observó como las mujeres con menos de 200 linfocitos CD4+/ml presentaban menor puntuación en el test, incluso tras ajustar esta variable por la edad y por los cambios en el hábito corporal derivados del TAR.

10.2.2.2. Evaluación y tratamiento iniciales.

Tal como se incluyen en las recomendaciones sobre aspectos psiquiátricos y psicológicos en la infección por el VIH (214), las áreas de evaluación deberían ser:

- **Orgánica:** revisión médica del estado físico.
- **Psicológica:** identificación de posibles trastornos psicológicos responsables de las dificultades sexuales.
- **Sexual:** análisis de la historia sexual y del funcionamiento sexual actual, tanto en pareja como individual.

- **Pareja:** evaluación de las distintas áreas de una relación, expresión de afecto, comunicación, resolución de problemas, tiempo libre, reparto de tareas.

Dadas las características de este documento que va dirigido a todos los profesionales que trabajan en la asistencia sanitaria a pacientes con infección por el VIH, en este apartado de evaluación inicial se va a poner el énfasis en la detección del problema y descartar la patología orgánica abordándose en el apartado de evaluación especializadas los aspectos psicológicos relacionados con la disfunción.

Para evaluar la satisfacción sexual en las pacientes con infección por el VIH, se debe tener en cuenta la cronicidad de la infección, la cronicidad del tratamiento, que también se ha relacionado con una mayor proporción de disfunciones sexuales (234) y la mayor supervivencia que hoy en día presentan las pacientes, haciendo de la calidad de vida a largo plazo un tema central en el manejo de la cuestión. Surge ahora la pregunta de cuándo proceder al análisis de las cuestiones sexuales. Para ello se necesita, primero, una actitud proactiva del profesional y, además, la cuestión ha de ser procedente en un contexto en el que realmente tenga interés la información que pueda extraerse de la anamnesis para evitar que, tanto la paciente como el/la profesional se sienta incómodos.

No se debe tampoco dejar al margen pues, como se ha dicho, se considera que la función sexual puede y debe ser evaluada en el contexto de una enfermedad crónica como la infección por el VIH.

El nivel de intervención básico (232) consiste en la obtención de información sobre el problema (actitud proactiva por parte del profesional y/o “permitir” que la paciente hable sobre su problema), ofrecer información básica sobre la función sexual (anatomía femenina y masculina, mecanismo de la excitación y orgasmo, etc) e intervenciones sencillas (como aconsejar la utilización de lubricantes, por ejemplo). En este nivel de intervención también se ha de evaluar la posible presencia de alteraciones “físicas” y hacer las derivaciones oportunas (por ejemplo, al ginecólogo).

En este nivel se podría evaluar el síntoma predominante (deseo sexual hipoactivo, dispareunia, etc) y desde cuando está presente. Si ha estado presente desde el inicio de la vida sexual se favorecería el diagnóstico de una alteración psicosexual, si ha sido coincidente con el diagnóstico de la infección por VIH podría ser un problema de

dificultad de adaptación a la nueva situación médica; si coincide con la menopausia podría ser por la depleción hormonal.

Como se ha comentado antes, se deberían excluir causas “físicas” en este nivel, tales como alteraciones hormonales como el hipotiroidismo, hiperprolactinemia, etc, sobre todo si la alteración ha aparecido posteriormente al inicio de la actividad sexual/diagnóstico de la infección por el VIH así como valorar los efectos secundarios de los FAR. Es importante la evaluación ginecológica, sobre todo en mujeres cercanas a la menopausia, o en las postmenopáusicas, por la alta frecuencia de atrofia genital asociada. También se han de evaluar posibles alteraciones del suelo pélvico, como la hipo o hipertonía de los músculos elevadores, o el prolapso genital. A veces la dispareunia no aparece solamente con las relaciones sexuales, sino que es provocada por las exploraciones ginecológicas también. Ello orienta a una posible causa médica de la misma.

El tratamiento en este nivel incluiría, como se ha dicho, intervenciones sencillas como asesoramiento, técnicas de relajación, evitar el estrés, tratar los síntomas depresivos/ansiosos asociados, valorar la necesidad de tratamientos locales de la atrofia genital (estrógenos tópicos, lubricantes), valorar la necesidad del tratamiento hormonal sustitutivo o del hipoandrogenismo mediante terapia con testosterona en colaboración con el ginecólogo/a.

Si existe una alteración importante y/o el tratamiento inicial no ha sido efectivo y/o se han alcanzado los límites de la experiencia del profesional sanitario, se ha de referir a la paciente para una evaluación más especializada a un profesional con experiencia en la terapia sexual.

10.2.2.3. Evaluación y tratamiento especializados.

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, para controlar las interferencias cognitivas y emocionales que pueden estar provocando el problema. Intervenciones básicas en la terapia sexual:
 - Colaboración y participación, si es posible, de los dos miembros de la pareja en el tratamiento.
 - Información y educación sexual.
 - Modificación de actitudes y cogniciones disfuncionales que intervienen en el trastorno.
 - Entrenamiento en habilidades sociales y de comunicación.
 - Eliminación de la ansiedad ante la relación sexual.
 - Indicaciones o entrenamiento de habilidades sexuales específicas.

10.2.3. ITS en la paciente con VIH.

Las ITS son un importante problema de salud pública tanto por su morbilidad como por sus complicaciones y secuelas si no se realiza un diagnóstico y tratamiento precoz. Existe además una importante interrelación entre las ITS y la infección por el VIH; por un lado, las ITS aumentan el riesgo de adquisición y transmisión del VIH a través de distintos mecanismos (235) y, por otro, el hecho de compartir vías de transmisión con el VIH y tener un período de latencia inferior son consideradas como indicadores de cambios en los comportamientos sexuales de riesgo. (236,238)

El patrón sociodemográfico de algunas ITS como la sífilis y la gonococia muestra un predominio de los hombres sobre las mujeres acumulando los primeros más del 80% de los casos en ambas ITS aunque en los casos de mujeres de origen extranjero se observa una mayor proporción de mujeres. Así mismo, se encontraron diferencias en la edad en los nuevos diagnósticos siendo las mujeres diagnosticadas más jóvenes que los hombres. En relación al nivel de estudios se encontró que en los diagnósticos de sífilis y de gonococia, más del 50% de los hombres tenían estudios secundarios o superiores frente a aproximadamente el 30% de las mujeres. (237)

Dada la importancia de las ITS en el ámbito de la infección por el VIH se realizó en el año 2010 el documento de recomendaciones sobre ITS en personas con infección por el VIH al cual se remite para el abordaje de las mismas. (238)

RECOMENDACIONES

1. Se recomienda la evaluación de la sexualidad como parte de los cuidados clínicos en pacientes VIH por la asociación de dichas disfunciones con alteraciones psicológicas y físicas y con el deterioro de la calidad de vida. Nivel B-III.
2. Si no es posible la evaluación inicial y/o las medidas terapéuticas primarias no resuelven el problema se recomienda ayuda especializada. Nivel C-III.
3. Se debe realizar un tratamiento multidisciplinar que aborde lo orgánico, lo psicológico y lo relacional. En el caso de que la persona tenga pareja, será sin duda más efectivo un abordaje que incluya a ambos miembros de la pareja. Nivel A-III.

10.3. SALUD EMOCIONAL DE LAS MUJERES CON VIH.

10.3.1. Introducción.

La epidemia del Sida tiene un impacto único en la mujer, exacerbado por su rol tradicional en la sociedad y por su mayor vulnerabilidad biológica frente a la infección. Las mujeres sufren a menudo múltiples estresores psicosociales y llevan a sus espaldas una importante carga en su rol de cuidadoras. La violencia, el abuso sexual y político y la dominación cultural y económica son factores fundamentales para contribuir en el difícil panorama que a menudo afrontan las mujeres.

Revisando la literatura científica, es fácil comprobar cómo son escasos los estudios que evalúan en profundidad la situación de las mujeres frente a la infección por el VIH a fecha de hoy. Los estudios sobre la situación emocional de estas mujeres son prácticamente inexistentes. Afortunadamente, en los últimos años han ido surgiendo investigaciones centradas en la evaluación de los programas de ayuda a la mujer en el tercer mundo, en especial aquellos dirigidos a la prevención de la reinfección y a la disminución de la transmisión vertical. No obstante, la evaluación rigurosa del estado emocional de la mujer infectada por el VIH sigue siendo una excepción en el campo de la investigación científica.

Los estudios que se comentan a continuación pretenden ser un reflejo de la investigación más reciente realizada sobre la situación emocional y las principales preocupaciones relacionales de la mujer en los países occidentales.

10.3.2. Salud emocional y repercusiones sobre el estado físico de la mujer infectada por el VIH.

Son numerosos los estudios que indican que las personas infectadas por el VIH presentan una mayor incidencia de cuadros ansioso/depresivos que las personas seronegativas. Esto se explica a menudo por el impacto psicológico que acarrea el convivir con una enfermedad crónica que todavía arrastra una importante carga de estigma social y que, por las características intrínsecas de la forma de adquirirla, despierta en la persona afectada emociones negativas sobre su propia responsabilidad. En el caso de las mujeres, la sintomatología depresiva es aún más destacada en la población general y así se refleja también en las mujeres con infección por VIH, tal como muestran la mayoría de los estudios consultados. Un ejemplo de ello es un estudio realizado por Grov y cols 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 (239). Algunos de los factores mencionados se repiten frecuentemente en otras investigaciones. Mello y cols establecen con sus resultados que, si bien el 60% de las mujeres desarrolla 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 (240).

Muchos estudios coinciden en que a menudo se produce una ausencia de diagnóstico en la patología emocional de la mujer. Dicha ausencia puede justificarse a través de una mayor dificultad para recibir ayuda o de la falta de sensibilidad para detectar estos problemas ya sea por parte del entorno allegado o de los servicios profesionales. Gordillo y cols alertan a este respecto que las dificultades en recibir apoyo emocional pueden tener efectos perniciosos sobre el bienestar psicológico (241).

En la Tabla 1 se muestran los datos de incidencia de sintomatología depresiva hallada en los estudios más recientes. Se han incluido datos sobre población masculina ya que son escasos los estudios que se centran sólo en la mujer y aportan cifras concretas.

El estado emocional disfuncional puede tener importantes consecuencias sobre la calidad de vida de las personas afectadas, siendo un factor de peso en el entramado de variables que influyen tanto en el cuidado de la salud como en el bienestar general de la persona (Figura 1).

Algunos estudios sugieren que un estado emocional disfuncional puede tener importantes consecuencias sobre el estado físico de las personas afectadas, estableciendo un vínculo entre el estado mental y la progresión de la enfermedad. Se ha demostrado que las mujeres infectadas por el VIH que sufren depresión acuden con menor regularidad a sus visitas médicas, son menos adherentes al TAR y tienen una progresión más rápida hacia sida, así como una tasa de mortalidad más elevada.

Uno de los mayores estudios realizados sobre depresión y mujer con VIH fue realizado por la WIHS en un total de 1.716 mujeres. Los resultados hallados indicaban que la incidencia de muerte era 1,7 veces mayor en las mujeres crónicamente deprimidas que en aquellas sin depresión, tras controlar por otros factores como los CD4, la carga viral y el uso del tratamiento antirretroviral. Para aquellas mujeres que establecían contacto con un profesional de la salud mental, el riesgo de muerte descendía a la

mitad. El estudio también mostró que las mujeres que tomaban ARV tenían un riesgo menor de depresión, si bien las mujeres crónicamente deprimidas que murieron tenían un diagnóstico clínico de depresión un año antes de su muerte. Estos datos sugieren que el diagnóstico de depresión no sólo mejora la adherencia al TAR sino que influye en la progresión de la enfermedad y en la mortalidad a través de mecanismos todavía no comprendidos en su totalidad.

El estrés psicosocial, además de la depresión, también puede suponer alteraciones de la salud como incremento de la fatiga y dificultades para dormir en mujeres coinfectadas por el VIH/VPH (242).

Además del innegable impacto que la sintomatología depresiva puede causar de forma indirecta a través de conductas inadecuadas respecto al cuidado de la salud (243), estudios realizados en el marco de la psiconeuroinmunología muestran que la asociación entre estado emocional y físico es aún más estrecha. En un estudio realizado en nuestro país con hombres y mujeres infectados por el VIH, el nivel de estrés psicológico se relacionó con el declive de linfocitos CD4. Otro estudio llevado a cabo con mujeres coinfectadas por el VPH y el VIH mostró que mayores niveles de estrés se asociaron a un menor número de células natural killer, mayor riesgo de desarrollo de herpes genital y a una persistencia de neoplasia cervical intraepitelial al año de seguimiento. No obstante, un reciente estudio niega que haya relación entre la presencia de estrés y síntomas depresivos y la presencia de lesiones escamosas cervicales (244). Debido a estos datos contradictorios, es necesario ampliar el número de estudios en este campo de investigación, que sigue estando muy poco desarrollado cuando se compara con otras patologías como los procesos oncológicos.

10.3.3. Áreas destacadas en el campo de la salud emocional de la mujer infectada por el VIH.

10.3.3.1. Sexualidad.

A pesar de que la infección por el VIH tiende a equipararse a otros problemas de salud crónicos, las circunstancias asociadas al modo en que se transmite la convierten en una enfermedad con un impacto importantísimo a nivel relacional y social.

La sexualidad de las personas afectadas es una de las áreas en las que el diagnóstico provoca mayores alteraciones. Muchos de los estudios realizados sobre la sexualidad de las mujeres infectadas por el VIH indican una importante incidencia de trastornos sexuales. A menudo, la etiología de la disfunción sexual no queda claramente definida,

si bien en la mayoría de las ocasiones tiene más que ver con aspectos psicológicos (miedo al rechazo, a transmitir la enfermedad, disminución de la autoestima por cambios en la imagen corporal...) que a razones médicas (toxicidad del tratamiento, deterioro directo por el impacto del virus...).

Wilson y cols. refieren en un reciente estudio que la función sexual de las mujeres se halla más disminuida si son menopáusicas, tienen síntomas indicativos de depresión o si no tienen una relación sentimental estable. Estos factores se hallan presentes también en las mujeres no infectadas. No obstante, en este estudio las mujeres que tenían un recuento de CD4 inferior a 200 células presentaban una peor función sexual (245).

La disfunción sexual causada por las alteraciones asociadas a la menopausia puede ser más acentuada en la mujer infectada por el VIH que en ocasiones vive la menopausia de forma más temprana. Un estudio realizado por Fumaz y cols. muestra que las alteraciones menstruales impactan de forma negativa sobre la adherencia al tratamiento (ya que se atribuyen de forma subjetiva a la toxicidad causada por el mismo) y a la función sexual (246).

Por último, cabe señalar que estados emocionales inadecuados se han asociado a un mayor incremento en las prácticas sexuales de riesgo.

10.3.3.2. Entorno familiar y social: El rol de la cuidadora.

En ocasiones desfavorables, compartir el diagnóstico de VIH con la familia o amigos supone un riesgo de estigmatización (incluyendo reacciones de temor, shock y culpa), aislamiento (como resultado del temor de los otros frente a la infección) y una pérdida potencial de autoestima (falta de confianza y auto-culpa). Mantener el diagnóstico en secreto puede suponer para la mujer el no desarrollo de estrategias de afrontamiento efectivas y el dejarla vulnerable frente al miedo y a la depresión. Estos problemas pueden empeorar ya que la progresión de la enfermedad crea cambios significativos en el comportamiento, las actitudes y la apariencia física.

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, ginecólogos. Las mujeres refieren a menudo que a pesar de su enfermedad los miembros de la familia siguen esperando que continúen su rol de cuidadoras de los otros miembros. A eso se une la pérdida del atractivo físico o que sus deseos

reproductivos sean considerados socialmente reprobables por los mismos profesionales, incrementando la vivencia de estigma frente a la enfermedad (247).

Con referencia al rol de la cuidadora, si bien supone una carga más en el desgaste emocional, también puede constituir un factor de protección asociado a la sensación de sentirse útiles y necesitadas. Un interesante estudio mostró que las mujeres con niños/as pequeños/as refirieron menos síntomas depresivos y más confianza en obtener apoyo social que aquellas sin hijos/as. También, las mujeres con niños pequeños refirieron menos estrés psicosocial que aquellas con hijos de mayor edad (248).

10.3.3.3. Imagen corporal.

Las mujeres se hallan socialmente más expuestas a mostrar siempre una imagen que se ajuste a los cánones de moda del momento. Por ello, cambios morfológicos como los causados por el síndrome de lipodistrofia pueden alterar de forma importante el estado emocional de las mujeres afectadas. La literatura científica no ha mostrado de forma clara cuál es el patrón de persona que puede sufrir más por dichos cambios físicos, si bien se concluye de los datos consultados que las estrategias de afrontamiento frente a la enfermedad, las creencias y la importancia subjetiva del aspecto en cada individuo determinan mucho la respuesta emocional ante estas alteraciones. No obstante, se ha relacionado la presencia de cambios en la imagen con disminución de la calidad de vida, de las actividades socializadoras e incremento de la disfunción sexual (249).

10.3.4. Intervenciones psicoterapéuticas.

La gran mayoría de las intervenciones llevadas a cabo en el contexto de la infección por VIH se han centrado en la promoción y mantenimiento de una adecuada adherencia al TAR. En el ámbito estrictamente emocional, podemos hallar en la bibliografía estudios que muestran el beneficioso impacto que las intervenciones psicológicas de diferentes tipos (siendo las más utilizadas las de carácter cognitivo-conductual) tienen en cuanto a reducción de ansiedad y depresión y de incremento de la autoeficacia en el uso de estrategias predictivas de reducción de estrés (250).

Otras intervenciones se han basado en la modificación de patrones de conducta asociados a prácticas sexuales de riesgo, poniendo la mirada en poblaciones especialmente vulnerables como las mujeres infectadas por el VIH con historia de abuso sexual en la infancia.

Un enfoque diferente a las intervenciones psicológicas clásicas llevadas a cabo en la infección por VIH, y surgido del campo de la psiconeuroinmunología, es el programa de reducción de estrés basado en la atención plena (MBSR por sus siglas en inglés). Desde que fuera introducido en la medicina moderna hace más de 25 años, el MBSR se ha mostrado eficaz para mejorar la salud mental y física de población general y clínica en enfermedades tan variadas como el cáncer, la fibromialgia, el dolor crónico o trastornos por ansiedad y depresión. En VIH, el MBSR se ha relacionado con mejoras en el funcionamiento inmunitario tales como aumento en el número y actividad de las células natural killer y aumento en los títulos de anticuerpos a la vacuna antigripal. Un estudio mostró que el programa MBSR puede amortiguar el declive inmunitario de linfocitos CD4 en adultos infectados por el VIH-1, independientemente del uso del TAR, sugiriendo que el programa puede constituir un beneficioso tratamiento coadyuvante para las personas infectadas por el VIH con altos niveles de estrés psicológico (251). No obstante, será necesario un mayor número de estudios basados en el MBSR para valorar su impacto beneficioso en la infección por VIH.

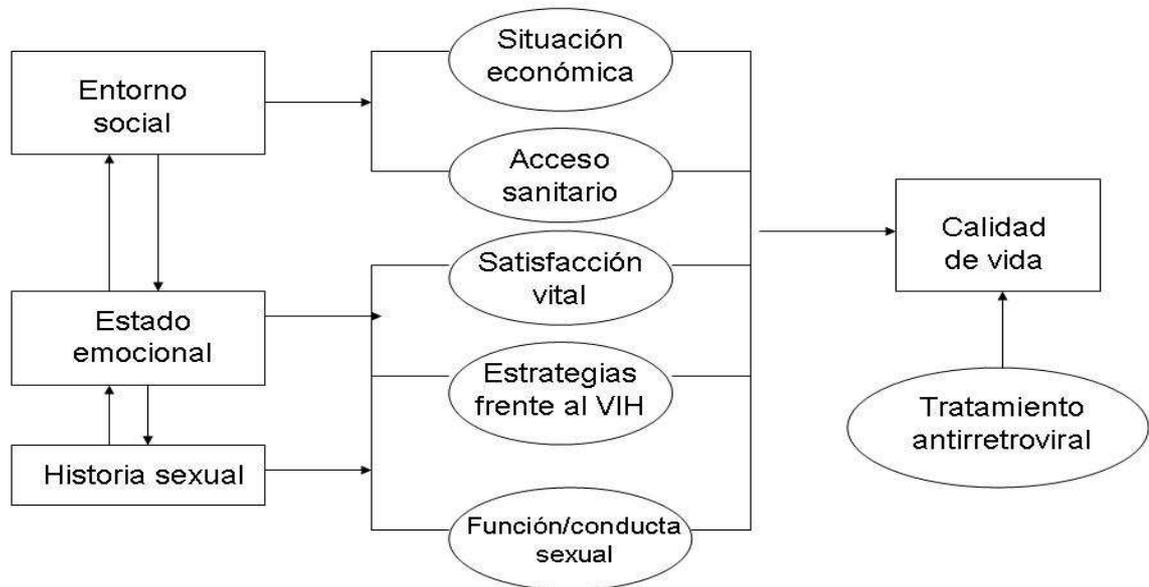
RECOMENDACIONES

1. 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. Nivel A-II
2. Si las mujeres presentan alteraciones tales como disfunción sexual, intolerancia reiterada a los fármacos o somatización, debe siempre explorarse el estado emocional ya que éste se relaciona con alteraciones de este tipo. Nivel A-II
3. 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. Nivel A-III

Tabla 1. Incidencia de depresión en población infectada por VIH/sida según la literatura reciente

Autor	Incidencia	Datos poblacionales
Ross R. (2011)	74.1%	Postparto (Tailandia)
Gupta R. (2010)	25.3%	Mujeres (Botswana)
Bhatia R. (2010)	67%	Hombres y mujeres recién diagnosticados (EEUU)
Mimiaga MJ. (2010)	31% (Ser mujer asociado a depresión: RR=1.36; IC 95%, 1.16-1.57)	Hombres y mujeres (EEUU)
Hartley C. (2010)	42.2%	Postparto (Sudáfrica)
Groves C. (2010)	39.1%	Hombres y mujeres >50 años (EEUU)
Kagee A. (2010)	52.9%	Hombres y mujeres en TARV (Sudáfrica)
Kacanek D. (2010)	22%	Hombres y mujeres en TARV (EEUU)
Mello VA. (2010)	25.8%	Mujeres (Brasil)

Figura 1. Variables que contribuyen en la calidad de vida de la persona infectada por el VIH/sida (fuente: Fumaz CR, 2010)



11. VIOLENCIA CONTRA LAS MUJERES EN EL ÁMBITO DE LA INFECCIÓN POR VIH.

11.1. Introducción.

En 1993 la Asamblea General de las Naciones Unidas definió la violencia contra la mujer, como *“todo acto de violencia basado en la pertenencia al sexo femenino que tenga o pueda tener como resultado un daño o sufrimiento físico, sexual o psicológico para la mujer, así como las amenazas de tales actos, la coacción o la privación arbitraria de la libertad, tanto si se producen en la vida pública como en la vida privada”* (252).

11.2. Violencia de género y VIH.

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 otras ITS (253,254).

La violencia de género, puede afectar a todas las clases sociales, culturas y religiones y se fundamenta en la cultura del patriarcado y de las tradiciones, que acreditan el poder de los hombres sobre las mujeres y el menosprecio hacia ellas (255). Las mujeres llegan a creer que se “merecen” ese maltrato, si el hombre lo considera oportuno.

11.3. Violencia de género e Inmigración.

En nuestro entorno, el fenómeno de la inmigración que se ha producido en los últimos años, nos obliga a prestar una especial atención a estas mujeres que han inmigrado, y que proceden de países con índices elevados de violencia de género, y patrones culturales de marcado componente patriarcal.

Las mujeres extranjeras que llegan a nuestro país con un proyecto migratorio, a menudo y sobre todo en los primeros años se encuentran en unas circunstancias que pueden activar o aumentar el riesgo de sufrir violencia de género (Tabla 1), a la vez son estas mismas situaciones las que contribuyen a dificultar el que puedan enfrentarse y resolver el problema que las amenaza y les atrapa y, todo ello, les resta oportunidades y hace que su sufrimiento sea aun más invisible.

Tabla 1. Factores que contribuyen a la violencia contra las mujeres en el proceso migratorio

- Soledad
- Ausencia de red social o familiar
- Cambios de rol desde la perspectiva de género en el contexto económico
- Situación administrativa irregular y/o dependencia de la pareja
- Desconocimiento del idioma local
- Ejercicio de la prostitución y tráfico de mujeres

11.4. Violencia de género, violencia sexual y VIH.

La violencia de género a menudo la asociamos de forma exclusiva a la violencia física pero, en la mayoría de ocasiones, suele estar asociada a la violencia psíquica y a la violencia sexual (Tabla 2), y es en relación a ésta última, donde se puede identificar un mayor riesgo de la infección por el VIH.

Tabla 2. Comportamientos relacionados con la violencia sexual contra las mujeres

- Obligar a la mujer a tener relaciones sexuales en contra de su voluntad.
- Consentimiento de la mujer a tener relaciones sexuales por miedo a las represalias que pueda sufrir si no accede a ello.
- Realizar algún acto sexual que la mujer pueda considerar degradante o humillante en contra de su deseo.

La violencia sexual implica prácticas sexuales de riesgo a la exposición e infección del VIH y otras ITS de las que la mujer no puede protegerse y que suelen producirse en diferentes escenarios, algunos de ellos relacionados con:

- La violación
- La pareja, o algún otro miembro de la familia, compañeros del trabajo, hombres del círculo de las amistades, vecinos...
- La prostitución, la trata de personas, los matrimonios forzados...
- El trayecto migratorio

En el marco de la violencia sexual, las mujeres víctimas de violación, del tráfico de personas y del ejercicio de la prostitución, tienen un alto riesgo de infección por el VIH y otras ITS (256,257).

En el caso de las mujeres inmigrantes es importante desvelar un episodio de violencia sexual, que desgraciadamente han sufrido algunas de ellas en el recorrido de su trayecto migratorio, como son la violación, en ocasión múltiple y repetida, que se oculta y mantiene en silencio y por ello son ignoradas y desconocidas (258).

El Informe mundial sobre la violencia y la salud de la Organización Mundial de la Salud refiere algunos aspectos relevantes que relacionan la violencia sexual con la infección por el VIH, a continuación se destacan algunos de ellos (259):

- El coito anal y / o vaginal, violento o forzado que puede aumentar el riesgo de transmisión del VIH, ya que en esta situación es fácil el que se produzcan abrasiones y cortes en la mucosa anal o vaginal y éstas actúen 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, esto es aun 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, posiblemente por el miedo a una reacción violenta o por lo que el pueda pensar como que ella no confía en el, o que ella tiene otras parejas.

11.5. Violencia sexual y profilaxis post-exposición al VIH.

Tal como se apuntaba en el apartado anterior, la violencia sexual puede comportar un mayor o menor riesgo a la exposición e infección del VIH y otras ITS, por ello, desde una perspectiva clínica y legal, debe plantearse la posibilidad del TAR post-exposición al VIH con el objetivo de reducir este riesgo. Es fundamental en estos casos el acompañamiento y la derivación a servicios de atención psicológica especializados.

La evaluación del riesgo de transmisión del VIH es un requisito imprescindible para proponer el TAR profiláctico, y para ello se deberá considerar el estado serológico y la capacidad infectiva del agresor, el tipo de agresión sexual y otras características que puedan contribuir a aumentar el riesgo (Tabla 3).

Tabla 3. Factores que favorecen y aumentan el riesgo de la transmisión del VIH en la violencia sexual

- El estado de la infección del individuo que causa la agresión:
 - o Carga viral elevada
 - o Niveles bajos de linfocitos CD4,
 - o Infección reciente o aguda
 - o Sida.
- El tipo de práctica sexual y la frecuencia de la misma, realizada por un agresor infectado por el VIH, siendo la de mayor riesgo la penetración anal con eyaculación, seguida de la penetración vaginal con eyaculación y de la penetración anal sin eyaculación.
- La violación y sus características (única, múltiple, repetida)
- La edad de la mujer, siendo el riesgo mayor en la infancia y la adolescencia.
- La presencia de otras ITS o de lesiones en el área genital expuesta del agresor y de la mujer agredida.
- El sangrado genital en el transcurso de la agresión.
- La menstruación.

Conocer la estimación de riesgo de transmisión del VIH según sea la práctica o las prácticas sexuales que se han realizado puede también ser de gran ayuda para tomar la decisión.

Si el hombre está infectado, el riesgo de infección por el VIH después de un solo acto de penetración vaginal sin protección, es relativamente bajo, alrededor del 1‰ al 2‰. En el caso de coito anal sin protección, el riesgo es considerablemente mayor, y puede oscilar entre el 5‰ y el 30‰ (260). Sin embargo, durante una violación, el riesgo aumenta, ya que es frecuente que la violencia de la agresión sexual provoque lesiones macroscópicas o microscópicas de las mucosas genitales, que facilitan la probabilidad de transmisión del VIH.

El tratamiento estará justificado si se conoce o se puede confirmar el estado serológico positivo al VIH del agresor y si se ignora su estado serológico pero éste es usuario de drogas por vía parenteral o pertenece a una población con una prevalencia de infección por el VIH igual o mayor al 10%. En los casos en que se desconoce y es imposible determinarlo también se puede plantear el tratamiento considerando el tipo

de agresión sexual. Esta pauta deberá prescribirse preferentemente en el intervalo de las 6 primeras horas de la agresión y antes de que las 72 horas post exposición, ya que su eficacia disminuye a medida que pasan las horas del acontecimiento, excepcionalmente se puede considerar administrar la pauta en aquellos casos donde el riesgo de transmisión sea muy alto. El tratamiento está recomendado durante unas cuatro semanas, y éste se ha de pautar siempre con el consentimiento y colaboración de la mujer. También se deberá 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.

En el año 2008, el Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad editó unas recomendaciones sobre la profilaxis post exposición frente al VIH, VHB y VHC en población adulta y niños/as (261), que fueron elaboradas por un grupo profesional de la salud expertas en VIH. En este manual se puede acceder con mayor detalle a diversos aspectos relacionados con el manejo clínico de este tratamiento como son la evaluación de los riesgos, las características de los fármacos y las pautas de tratamiento, las situaciones especiales, las recomendaciones, y los algoritmos de actuación entre otros. Se puede acceder a este documento a través de la página web del Ministerio de sanidad Política Social e Igualdad. http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PPE_14-01-08.pdf

Cuando la violencia sexual se presenta de forma recurrente, la profilaxis postexposición 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. Algunas de las propuestas para reducir en riesgo de transmisión sexual por el VIH cuando la mujer no puede protegerse podrían ser:

- Mantener una buena lubricación genital para evitar las lesiones o erosiones de las mucosas genitales
- Evitar la eyaculación en la penetración anal y/o vaginal

11.6. Mujer con infección por VIH y violencia de género.

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 (262,269).

Hay que tener presente que cuando una mujer es diagnosticada de infección por VIH, se pueden activar expresiones de mayor o menor intensidad de violencia de género. A

la mujer se le invalida el mandato que se le había otorgado de “buena mujer, cuidadora y compañera”, y se pone en duda su supuesta “fidelidad”. Estas son situaciones que agreden a la mujer en su identidad y destruyen aquello que ella había tejido, para sustentar la relación de pareja, y que llegaba incluso a dar sentido a su vida, el amor romántico (16).

En el ámbito asistencial de la mujer con infección por VIH, la detección de situaciones de violencia de género y de violencia sexual, no suele producirse en los primeros contactos asistenciales. La actitud de acogida, escucha y acompañamiento en el proceso asistencial dará paso a la relación de confianza y a que la mujer pueda manifestar su sufrimiento en el caso de ser víctima de la violencia de género y expresar la necesidad de ayuda.

La violencia de género requiere de la implicación activa de todo el personal de salud que debe ser consciente que el primer paso para abordarla es la detección. En este sentido, la OMS define cuáles serían las funciones mínimas que deben desarrollarse desde el sistema sanitario (Tabla 4) (227)

Tabla 4. Funciones 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

El embarazo en la mujer con infección por el VIH, es un episodio de mayor vulnerabilidad de violencia de género, por ello, el personal sanitario que atiende a la mujer en este periodo ha de considerar de forma específica la exploración de este ámbito en la historia clínica, y a su vez, mantener una actitud de alerta durante todo el control del embarazo en relación a la detección de cualquier signo o síntoma que manifieste la mujer y que puedan generar sospecha de violencia de género (222). Se presenta en la Tabla 5 los indicadores de sospecha en los antecedentes y características de la mujer que pueden servir al profesional como orientación para explorar más y/o derivar a otro servicio.

Tabla 5. Indicadores de sospecha en los antecedentes y características de la mujer. (228)

1. Antecedentes de haber sufrido o presenciado malos tratos en la infancia
2. Antecedentes personales y de hábitos de vida
• Lesiones frecuentes
• Abuso de alcohol u otras drogas
• Abuso de medicamentos, sobre todo psicofármacos
3. Problemas gineco-obstétricos
• Ausencia de control de la fecundidad (muchos embarazos, embarazos no deseados o no aceptados)
• Presencia de lesiones en genitales, abdomen o mamas durante los embarazos
• Dispareunia, dolor pélvico, infecciones ginecológicas de repetición, anorgasmia, dismenorrea
• Historia de abortos repetidos
• Hijos con bajo peso al nacer
• Retraso en la solicitud de atención prenatal
4. Síntomas psicológicos frecuentes
• Insomnio
• Depresión
• Ansiedad
• Trastorno de estrés postraumático
• Intentos de suicidio
• Baja autoestima
• Agotamiento psíquico
• Irritabilidad
• Trastornos de la conducta alimentaria
• Labilidad emocional
5. Síntomas físicos frecuentes
• Cefalea
• Cervicalgia
• Dolor crónico en general
• Mareo
• Molestias gastrointestinales (diarrea, estreñimiento, dispepsia, vómitos, dolor abdominal)
• Molestias pélvicas
• Dificultades respiratorias
5. Utilización de servicios sanitarios
• Existencia de períodos de hiperfrecuentación y otros de abandono (largas ausencias)
• Incumplimiento de citas o tratamientos
• Uso repetitivo de los servicios de urgencias
• Frecuentes hospitalizaciones
• Acudir con la pareja cuando antes no lo hacía
6. Situaciones de mayor vulnerabilidad y dependencia de la mujer
• Situación de cambio vital: embarazo y puerperio, noviazgo, separación, jubilación propia o de la pareja.
• Situaciones que aumentan la dependencia: aislamiento tanto familiar como social, migración tanto interna o nacional como extranjera, enfermedad discapacitante, dependencia física o económica, dificultades laborales o desempleo, dificultades de formación y de ascenso de trabajo, ausencia de habilidades sociales.
• Situaciones de exclusión social (reclusas, prostitución, indigencia)
8. Información de familiares, amistades o de otros y otras profesionales e instituciones de que la mujer está siendo víctima de malos tratos.

El estigma y la discriminación acompaña a las mujeres en la infección por el VIH por el hecho de ser mujer, ambas situaciones son una expresión de la violencia de género y la respuesta de muchas mujeres en un primer intento de superación, es ocultar su estado serológico, sienten miedo, vergüenza, amenaza, el motivo no es preservar la privacidad, tienen miedo, vergüenza, se sienten solas y amenazadas. Es a partir de este engaño que su identidad se remodela, generándose de forma progresiva y compleja, dificultades en el manejo de las emociones, de la sexualidad y de la toma de decisiones. Van aumentando los temores al rechazo, al abandono, al maltrato y a las agresiones y todo ello llega a dificultar el mantener relaciones sexuales protegidas o seguras del riesgo de infección por el VIH y otras ITS (264).

En esta situación de confusión y de abandono, es cuando se pone de manifiesto el aumento de la vulnerabilidad en salud sexual y reproductiva de las mujeres infectadas por VIH, ésta puede ser de mayor o menor intensidad según sea el grado y el tipo de violencia de género a la que este sometida, tanto en el ámbito psíquico, como en el físico y/o sexual (Tabla 6). También en estas circunstancias son frecuentes el incumplimiento de visitas, pautas, y tratamientos, que pueden afectar el control de la infección y la aparición de patologías oportunistas (1).

Tabla 6. Violencia de género y vulnerabilidad en la salud sexual y reproductiva en mujeres VIH

Reinfecciones por el VIH
Infecciones de transmisión sexual de mayor o menor gravedad
Patología cervical uterina: Infección por el Virus del Papiloma Humano (VPH), o su reactivación
Embarazos no deseados y Interrupciones de embarazo

RECOMENDACIONES

1. La evaluación del riesgo de transmisión del VIH y la propuesta de tratamiento antiretroviral profiláctica debe plantearse como una actuación clínico – legal en las mujeres víctimas de una agresión sexual. Nivel 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. Nivel B-III
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. Nivel C-III
4. En el caso de recomendar el tratamiento profiláctico post exposición a VIH, éste debe ser iniciado preferentemente en las primeras 6 horas posteriores a la agresión con un margen de hasta 72 horas. Nivel B-III

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grupo de trabajo ONUSIDA/OMS. Informe sobre la epidemia mundial de Sida, 2010.
2. D'Arminio Monforte A., Gonzalez L, Haberl A et al. On behalf of Women for Positive Action. Better mind the gap: addressing the shortage of HIV-positive women in clinical trials. *AIDS* 2010, 24:1091–1094
3. Stirling M., Rees H., Kasedde S. Et al. Introduction: Addressing the vulnerability of young women and girls to stop the HIV epidemic in southern Africa. *AIDS*. 2008, 22 (supl 4):S17-S25.
4. Lang DL, Salazar LF, Wingood GM et al. 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.
5. Collazos J, Asensi V, Cartón JA, et al. Sex differences in the clinical, immunological and virological parameters of HIV-infected patients treated with HAART. *AIDS* 2007; 21:835-43.
6. Moore AL, Sabin CA, Johnson MA, et al. Gender and clinical outcomes after starting highly active antiretroviral treatment: a cohort study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 29:197-202.
7. Ofotokum I, Chuck SK, Hitti JE. Antiretroviral pharmacokinetic profile: A review of sex differences. *Gender Med* . 2007 ;4:106-119.
8. Nicastrì E, Leone S, Angeletti C et al. Sex issues in HIV-1 infected persons during highly active antiretroviral therapy: a systematic review. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 2007; 60:724-732.
9. Schoenbaum EE, Hartel D, Lo Y, et al. HIV infection, drug use, and onset of natural menopause. *Clin Infect Dis* 2005; 41:1517.
10. Chu JH, Gange SJ, Anastos K, Minkoff H, Cejtin H, Bacon M, et al. Hormonal contraceptive use and the effectiveness of highly active antiretroviral therapy. *Am J Epidemiol*. 2005 May 1;161(9):881-90
11. Shiels MS, Cole SR, Kirk GD et al. A meta-analysis of the incidence of non-AIDS cancers in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2009; 52:611–622.
12. Miller SA, Santoro N, Lo Y, et al. Menopause symptoms in HIV-infected and drug-using women. *Menopause* 2005; 12:348.
13. Peretti-Watel P, Spire B, Schiltz MA, et al. VESPA Group. Vulnerability, unsafe sex and non-adherence to HAART: evidence from a large sample of French HIV/AIDS outpatients. *Soc Sci Med*. 2006; 62:2420-33.

14. Velasco S. Recomendaciones para la práctica clínica con enfoque de género. Observatorio de Salud de las mujeres. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009
15. Colomer C. El sexo de los indicadores y el género de las desigualdades Rev Esp Salud Pública 2007; 81 91-93
16. García ML, Maragall M, Pineda M, et al. "A pelo gritao: Estudio cualitativo sobre vulnerabilidad, violencia y calidad de vida en mujeres seropositivas" Creación positiva. 2005.
17. Velasco S. Sexos, género y salud. Teoría y métodos para la práctica clínica. Minerva Ediciones. 2009
18. Ruiz Cantero MT. Igualdad de oportunidades en los servicios sanitarios: sesgos de género como determinante de la estructura de salud de la comunidad. En el libro Perspectivas de género en salud. Fundamentos científicos y socio profesionales de diferencias sexuales no previstas. Minerva Ediciones. 2001
19. Valls-Llobet C, Ojuel J, López M et al. Manifestación y medicalización del malestar en las mujeres incluido en el Programa de formadores/as en perspectiva de género en salud. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2005
20. Valls-Llobet C. Mujeres invisibles. Editorial Debolsillo. 2006
21. Blanch-Hartigan D, Hall JA, Roter DL et al. Gender bias in patients' perceptions of patient-centered behaviors. Patient Education and Counselling 80 (2010) 315-320
22. Roter DL, Hall JA. Physician gender and patient-centered communication: a critical review of empirical research. Annu Rev Publ Health 2004;25:497-519
23. Roter DL, Hall JA, Aoki Y. Physician gender effects in medical Communications: a meta-analytic review. J Amer Med Assoc 2002; 288:756-64.
24. Verdonk P, Benschop Y, Hanneke C et al. Medical students' gender awareness. Sex Roles (2008)58:222-234
25. Ruiz Cantero MT, Verdú-Delgado M. Sesgo de género en el esfuerzo terapéutico. Gac Sanit 2004;18 (Supl 1):118-25
26. Arcos E, Poblete J, Molina I et al. Perspectiva de género en la formación de los profesionales de la salud: una tarea pendiente. Rev Med Chile 2007; 135: 708-717
27. Shandu H, Adams A, Singleton L et al. The impact of gender dyads on doctor-patient communication: A systematic review. Patient education and counselling 76 (2009) 348-345

28. Wilson I, Kaplan S. Physician-Patient communication in HIV disease: the importance of patient, physician and visit characteristics. *JAIDS Journal of Acquired immunodeficiency syndromes*, 2000; 25: 417-425
29. Keuken D, Haafkens JA, Hellema M et al. Incorporating a gender perspective into the development of clinical guidelines: a training course for guideline developers. *Implementation Science* 2007, 2:35
30. Rico R, Aldasoro E, Calvo M, et al. Perspectiva de género en las guías de práctica clínica. SESPAS. Sevilla, 2009
31. Celik H, Abma TA, Widdershoven GAM, et al. Implementation of diversity in healthcare practices: barriers and opportunities. *Patient Education and counselling* 2008, 71;65-81
32. Celik H, Abma TA, Widdershoven GAM et al. Bringing gender sensitivity into health care practice: a systematic review. *Patient education and counselling*. 2010
33. HIV Surveillance of HIV (through 2008). Center for Disease Control.
34. European Centre for Disease Prevention and Control/WHO Regional Office for Europe. HIV/AIDS surveillance in Europe 2008. Stockholm: ECDC 2009.
35. Euro HIV. HIV/AIDS Surveillance in Europe. End-year report 2006, 2007, N° 75. Saint-Maurice: Institut de Veille Sanitaire; 2007.
36. Del Amo J, Likatavicius G, Perez-Cachafeiro S. The epidemiology of HIV and AIDS reports in migrants in the 27 European Union countries, Norway and Iceland: 1999-2006. *Eur J Public Health*, 2010: Nov 4 [epub ahead of print]
37. Vigilancia de Sida en España. Situación a 30 de Junio de 2010. Ministerio de Ciencia e Innovación. Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida.
38. 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 2003-2009. Actualización 30 de junio de 2010. Ministerio de Ciencia en Innovación. Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA.
39. Instituto Nacional de Estadística. Avance del Padrón Municipal a 1 de enero de 2008.
40. Situación epidemiológica del VIH/sida en inmigrantes. Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan. Nacional sobre el Sida. Agosto 2009.
41. Cohorte RIS de pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral previo (CoRIS): metodología y primeros resultados. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2007;25:23-31.
42. Perez-Elias MJ, Murial A, Moreno A. Cambios relevantes en las tendencias clínico-epidemiológicas de las mujeres con infección por VIH, incluidas en la

Cohorte Española de la Red de Investigación en SIDA (CoRis), en el momento de su presentación para la atención médica, entre 1996 y 2008. II Congreso Nacional de GESIDA. Madrid 30 Nov-3 Dic 2010 PO-28.

43. Situación epidemiológica del VIH/sida en mujeres. Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan Nacional sobre el Sida. Diciembre 2008.
44. Estudio anónimo y no relacionado sobre la prevalencia de anticuerpos anti-VIH en madres de recién nacidos vivos de 6 comunidades autónomas, años 2003-2009. Ministerio de Ciencia e Innovación. Plan Nacional sobre el Sida. Agosto 2010.
45. Proyecto EPI-VIH. Nuevos diagnósticos de infección por VIH en pacientes en una red de centros diagnósticos de VIH, 2003-2008. Secretaría del Plan Nacional sobre el Sida. Centro Nacional de Epidemiología. Mayo 2010.
46. Medin G, González Tomé MI, editors. Psychosocial aspects in a cohort of vertically infected adolescents: disclosure, adherence and behavioural. 12th EACS Cologne, 2009. Oral Abstract Sessions. HIV Medicine 2009; 10:1-34
47. Maturo D, Powell A, Major-Wilson H, et al. Development of a protocol for transitioning adolescents with HIV infection to adult care. J Pediatr Health Care. 2011; 25: 16-23.
48. Gerson AC, Joyner M, Fosarelli P, et al. Disclosure of HIV diagnosis to children: when, where, why, and how. J Pediatr Health Care. 2001; 15:161-7.
49. Wiener L, Mellins CA, Marhefka S, et al. Disclosure of an HIV diagnosis to Children: History, Current Research, and Future Directions. J Dev Behav Pediatr. 2007;28: 155–166.
50. Guía de práctica clínica para el abordaje integral del adolescente con infección por el VIH. Ministerio de Sanidad y Política social. Disponible en: http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/GPC_ADOLESCENTES_VIH_PNS_MSC_def.pdf
51. Murphy DA, Sarr M, Durako SJ, et al. Adolescent Medicine HIV/AIDS Research Network. Barriers to HAART adherence among human immunodeficiency virus-infected adolescents. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003;157:249-55
52. Ross AC, Storer N, O'Riordan MA, et al. 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
53. Roman Viñas B, Serra Majem L, Ribas Barba L, et al. Crecimiento y desarrollo: actividad física. Estimación del nivel de actividad física mediante el test corto Krece Plus. Resultados en la población española. En: Serra Majem L, Aranceta

- J, editores. Crecimiento y desarrollo. Estudio enKid. Krece Plus. Vol. 4. Barcelona: Masson; 2003. p. 57-98.
54. Viganò A, Mora S, Mazoni P, et al. Effects of recombinant growth hormone on visceral fat accumulation: pilot study in human immunodeficiency virus-infected adolescents. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:4075-80
 55. Jacobson DL, Lindsey JC, Gordon CM, 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
 56. Zuccotti G, Viganò A, Gabiano C, et al. Antiretroviral therapy and bone mineral measurements in HIV-infected youths. *Bone*. 2010;46:1633-8
 57. Chernoff M, Nachman S, Williams P, et al. Mental health treatment patterns in perinatally HIV-infected youth and control. *Pediatrics* 2009; 124:627-36
 58. Benton TD. Psychiatric considerations in children and adolescents with HIV/AIDS. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. 2010;19:387-400
 59. Koenig LJ, Pals SL, Chandwani S, 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
 60. Kancheva Landolt NT, Lakhonphon S, Ananworanich J. Contraception in HIV-positive female adolescents. *AIDS Res Ther*. 2011; 8:19
 61. Ezeanolue EE, Wodi AP, Patel R, et al. Sexual behaviors and procreational intentions of adolescents and young adults with perinatally acquired human immunodeficiency virus infection: experience of an urban tertiary center. *J Adolesc Health*. 2006 ;38:719-25
 62. Agwu AL, Jang SS, Korthuis PT, et al. Pregnancy incidence and outcome in vertically and behaviorally HIV-infected youth. *JAMA*. 2011 2;305:468-70
 63. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-952
 64. Dietz E, Clum GA, Chung SE, et al. Adherence to scheduled appointments among HIV-infected female youth in five U.S. cities. *J Adolesc Health*. 2010 46:278-83.
 65. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med*. 1994; 331(18):1173-1180.
 66. 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.
67. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Revised Recommendations for HIV Testing of Adults, Adolescents, and Pregnant Women in Health-Care Settings. *MMWR*. 2006; 55(RR14): 1-17.
68. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Rapid HIV-1 antibody testing during labor and delivery for women of unknown HIV status: a practical guide and model protocol. 2004;www.cdc.gov/hiv/topics/testing/resources/guidelines/pdf/Labor&DeliveryRapIdTesting.pdf.
69. Kharsany ABM, Hancock H, Frohlich JA et al. Screening for 'Window-period' Acute HIV Infection among Pregnant Women in Rural South Africa. *HIV Medicine* 2010; 11 (10): 661-665.
70. Sociedad Española de Obstetricia y Ginecología (SEGO). Protocolos asistenciales en Obstetricia y Ginecología. Control prenatal del embarazo normal (julio 2010). http://www.prosego.com/docs/protocolos/PDF_Control_prenatal_embarazo.pdf
71. Wallihan R, Koranyi K, Brady M. Perinatally human immunodeficiency virus-1 infected children born to low risk mothers who tested antibody negative during pregnancy: three cases. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29 (3): 274-5.
72. Aberg JA, Kaplan JE, Libman H, 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(5):651-681.
73. 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, 2010; pp 1-117. Disponible en <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf>.
74. Muñoz E, Gonzalez-Tome MI, Ramos JT et al. Maternal characteristics and their evolution in an HIV-infected pregnant women cohort. 12th European Aids Conference/EACS. Colonia 2009. Abstract PE14.6/1
75. Townsend CL, Cortina-Borja M, Peckham CS, et al. Low rates of mother-to-child transmission of HIV following effective pregnancy interventions in the United Kingdom and Ireland, 2000-2006. *AIDS*. 2008;22(8):973-981.

76. Fernández-Ibieta M, Ramos JT, Guillén S et al. ¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana en España?. *Anales de Pediatría* 2007; 67 (2): 109-115.
77. Blish CA, Baeten JM. Hormonal Contraception and HIV-1 Transmission. *Am J Reprod Immunol*. 2011; 65(3): 302-7.
78. Cates W Jr, Steiner MJ. Dual protection against unintended pregnancy and sexually transmitted infections: what is the best contraceptive approach? *Sex Transm Dis* 2002; 29: 168–74.
79. Quinn SM, Schreiber CM. IUD use in HIV-positive women. *Contraception* 2011; 83: 99-101.
80. Mansour D, Inki P, Gemzell-Danielsson K. Efficacy of contraceptive methods: a review of the literature. *Eur J Contraception Reprod Health Care* 2010; 15: 4-16
81. Pérez Elías MJ, Muriel A, Moreno A, et al. Red De Investigación En Sida. Coris/Coris Md. Relevant Changes in Features at Presentation among HIV Infected Women in the Spanish AIDS Research Network Cohort (CoRis, 1996-2008) CDC0280.
82. HIV/AIDS Surveillance in Europe End-year report 2006 at http://www.eurohiv.org/reports/report_75/pdf/report_eurohiv_75.pdf Santoro N, Fan M, Maslow B, Schoenbaum E. Women and HIV infection: the makings of a midlife crisis. *Maturitas*. 2009 Nov 20;64(3):160-4.
83. Santoro N, Fan M, Maslow B, et al. Women and HIV infection: the makings of a midlife crisis. *Maturitas*. 2009 Nov 20;64(3):160-4.
84. American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) Committee Opinion: www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18978127.
85. Dwyer JM, Penny R, Gatenby PA, et al. Susceptibility of postmenopausal women to infection with HIV during vaginal intercourse. *Med J Aust* 1990;153:299.
86. The North American Menopause Society. The role of local vaginal estrogen for treatment of vaginal atrophy in postmenopausal women: 2007 position statement of The North American Menopause Society. *Menopause* 2007;14:355-356.
87. Cuzin L, Delpierre C, Gerard S, et al. Immunological and clinical responses to highly active antiretroviral therapy in patients with HIV infection aged >50 years. *Clin Infect Dis* 2007;45:654-657.
88. Tumbarello M, Rabagliati R, De Gaetano Donati K, et al. Older HIV-positive patients in the era of highly active antiretroviral therapy: Changing of a scenario. *AIDS* 2003;17:128.
89. Panel de Expertos de Gesida; Plan Nacional sobre el Sida. [AIDS Study Group/Spanish AIDS Plan consensus document on antiretroviral therapy in adults

- with human immunodeficiency virus infection (updated January 2010)]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2010 Jun-Jul;28(6):362.e1-91. Epub 2010 May 31. Spanish.
90. Vance DE, Burrage JW. Promoting successful cognitive aging in adults with HIV: Strategies for intervention. *J Gerontol Nurs* 2006;32:34-41.
 91. Matthews KA, Kuller LH, Sutton-Tyrrell K, et al.. Changes in cardiovascular risk factors during the perimenopause and postmenopause and carotid artery atherosclerosis in healthy women. *Stroke* 2001;32: 1104
 92. Triant VA, Lee H, Hadigan C, et al. Increased acute myocardial infarction rates and cardiovascular risk factors among patients with HIV disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2506.
 93. Yin M, Dobkin J, Brudney K, et al. Bone mass and mineral metabolism in HIV+ postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1345–52.
 94. Barrett JA, Baron JA, Karagas MR et al. Fracture risk in the U.S. Medicare population. *J Clin Epidemiol* 1999;52:243.
 95. Ferreira CE, Pinto-Neto AM, Conde DM, et al. Menopause symptoms in women infected with HIV: prevalence and associated factors. *J.Gynecol Endocrinol*. 2007 Apr;23(4):198-205.
 96. Cejtin HE, Kalinowski A, Bacchetti P, et al. Effects of human immunodeficiency virus on protracted amenorrhea and ovarian dysfunction. *Obstet Gynecol* 2006;108:1423.
 97. Cejtin HE. Gynecologic issues in the HIV-infected woman. *Obstet Gynecol Clin North Am* 2003;30:711.
 98. Clark RA, Cohn SE, Jarek C et al. Perimenopausal symptomatology among HIV infected women at least 40 years of age. *J.Acquir Immune Defic Syndr* 2000;23:99.
 99. Fumaz CR, Ferrer MJ, Munoz-Moreno JA, et al. Gender differences in aging associated-symptoms and their impact on quality of life in HIV-infected subjects. First International Workshop on HIV and Aging. October 4-5, 2010. Baltimore. Abstract O_13.
 100. Nelson HD, Vesco KK, Haney E, et al. Nonhormonal therapies for menopausal hot flashes: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295: 2057-2071.
 101. Prins M, Robertson JR, Brettle RP, et al. Do gender differences in CD4 cell counts matter? *AIDS* 1999;13: 2361-4.
 102. Hunt PW, Deeks SG, Rodriguez B, et al. Continued CD4 cell count increases in HIV-infected adults experiencing 4 years of viral suppression on antiretroviral therapy. *AIDS* 2003;17: 1907-15.

103. Anastos K, Gange SJ, Lau B, et al. Association of race and gender with HIV-1 RNA levels and immunologic progression. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24: 218-26
104. European Collaborative Study. *AIDS* 2002; 16; 97-104.
105. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344:720–5
106. Touloumi G, Pantazis N, Babiker AG, et al. CASCADE Collaboration. Differences in HIV RNA levels before the initiation of antiretroviral therapy among 1864 individuals with known HIV-1 seroconversion dates. *AIDS* 2004; 18:1697-705.
107. Sterling TR, Lyles CM, Vlahov D, et al. Sex differences in longitudinal human immunodeficiency virus type 1 RNA levels among seroconverters. *J Infect Dis* 1999; 180:666-72.
108. Gandhi M, Bacchetti P, Miotti P, et al. Does patient sex affect human immunodeficiency virus levels? *Clin Infect Dis* 2002; 35:313-22.
109. Napravnik S, Poole C, Thomas JC, et al. Gender difference in HIV RNA levels: a meta-analysis of published studies. *J Acquir Immune Defic Syndro* 2002; 31:11-9.
110. Melnick SL, Sherer R, Louis TA, et al. Survival and disease progression according to gender of patients with HIV infection. *JAMA* 1994; 272:1915-21.
111. Meditz A, MaWhinney S, Allshouse A, et al. Sex, Race, and Geographic Region Influence Clinical Outcomes Following Primary HIV-1 Infection. *J Infect Dis* 2011; 203:442-51.
112. Jarrin I, Geskus R, Bhaskaran K et al. CASCADE Collaboration. Gender differences in HIV progression to AIDS and death in industrialized countries: slower disease progression following HIV seroconversion in women. *Am J Epidemiol* 2008; 168:532 - 40.
113. Poundstone KE, Chaisson RE, Moore RD. Differences in HIV disease progression by injection drug use and by sex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001; 15:1115 -23.
114. 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
115. Tai JH, Udoji MA, Barkanic G, et al. Pregnancy and HIV disease progression during the era of highly active antiretroviral therapy. *J Infect Dis* 2007;196:1044-52.
116. Meditz AL, Borok M, MaWhinney S, et al. Gender differences in AIDS-Associated Kaposi Sarcoma in Harare, Zimbabwe. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007;44:306-8.

117. Herida M, Mary-Krause M, Kaphan R 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: 3447-3453.
118. Frisch M, Biggar RJ, Engels EA et al. Association of cancer with AIDS-related immunosuppression in adults. *JAMA* 2001; 285: 1736-1745.
119. Robinson WR. Preinvasive and invasive cervical neoplasia in HIV-infected women. En: *UpToDate* 2010 <http://www.uptodate.com>
120. Palacios R y Polo R (Coordinadoras). Documento de consenso sobre las infecciones de transmisión sexual en personas con infección por el VIH (septiembre 2010). Grupo de expertos de GESIDA y del Plan Nacional sobre el Sida (PNS). Disponible en <http://www.gesida.seimc.org>
121. Goedert JJ, Schairer C, McNeel TS et al. Risk of breast, ovary, and uterine corpus cancers among 85,268 women with AIDS. *Br J Cancer* 2006; 95 :642-8.
122. Hessol NA, Napolitano LA, Smith D, et al. HIV tropism and decreased risk of breast cancer. *PLoS One* 2010; 12: e14349.
123. Tandon R, Baranoski AS, Huang F et al. Abnormal anal cytology in HIV-infected women. *Am J Obstet Gynecol* 2010; 21: e 1-6.
124. Levine AM, Seaberg EC, Hessol N et al. HIV as a risk factor for lung cancer in women: data from the Women's Interagency HIV Study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 1514-9.
125. Mosam A, Hurkchand HP, Cassol E, et al. Characteristics of HIV-1-associated Kaposi's sarcoma among women and men in South Africa. *Int J STD AIDS*. 2008 Jun;19(6):400-5
126. Belden KA, Squires KE. HIV infection in women: do sex and gender matter? *Curr Infect Dis Rep* 2008; 10:423-431.
127. Currier J, Averitt Bridge D, Hagins D et al. Sex-based outcomes of Darunavir-ritonavir therapy. A single-group trial. *Ann Intern Med* 2010; 153:349-357.
128. Gandhi M, Benet LZ, Bacchetti P et al. NNRTI pharmacokinetics in a large unselected cohort of HIV-infected women. *J Acquire Immune Defic Syndr* 2009;50: 482-491.
129. Anderson PI, Kakuda TN, Kawle S et al. Antiviral dynamics and sex differences of zidovudine and lamivudine triphosphate concentrations in HIV-infected individuals. *AIDS*. 2003; 17: 2159-2168.
130. Moyle G, Boffito M, Fletcher C et al. Steady-state pharmacokinetics of Abacavir in plasma and intracellular carbocytosine triphosphate following administration of abacavir at 600 milligrams once daily and 300 milligrams twice daily in human

- immunodeficiency virus-infected subjects. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1532-1538.
131. Pruvost A, Negro E, Theodoro F 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. *Antimicrobial Agents Chemother.* 2009; 53: 1937–1943.
 132. La Porte C, Burger D, Gyssens I et al. Gender differences in nevirapine pharmacokinetics, factor or fiction In: Program and abstracts of the 4th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy, March 27-29, 2003; Cannes, France. Abstract 10.
 133. Burger D, Van der Heiden I, La Porte 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: 148-154.
 134. Kakuda TN, Schöler-Gyüre M, Peeters M et al. Pharmacokinetics of etravirine are not affected by sex , age, race, treatment duration or use of enfuvirtide in HIV-1 infected patients. AIDS 2008- XVII International AIDS Conference. Abstract no. TUPE0082.
 135. Fletcher CV, Jiang H, Brundage RC et al. Sex-based differences in saquinavir pharmacology and virologic response in AIDS. Clinical Trials Group Study 359. *J Infect Dis.* 2004; 189:1176-1184.
 136. Umeh OC, Currier JS, Park JG et al. Sex differences in Lopinavir and Ritonavir pharmacokinetics among HIV-infected women and men. *J Clin Pharmacol*; published online el 13 de enero de 2011.
 137. Sekar V, Spinoso-Guzman S, Meyvisch P 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. Presented at the 9th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV (IWCPHIV), New Orleans. 7–9 April 2008. En conferences/IWCPHIV/9th/IWCPHIV%202008%20Cocktails%20 FINAL.pdf
 138. Kakuda TN, Sekar V, Vis P et al. Intrinsic/Extrinsic Covariates and Darunavir Pharmacokinetics in Treatment-Experienced Patients in GRACE (Gender, Race And Clinical Experience. 11th International Workshop on Clinical Pharmacology of HIV Therapy (IWCPHIV), Sorrento, Italy, April 7-9, 2010 . Abstract P 16.

139. Hentig N, Babacan E, Lennemann T et al. The steady-state pharmacokinetics of atazanavir/ritonavir in HIV-1-infected adult outpatients is not affected by gender-related co-factors. *J. Antimicrob. Chemother.* 2008; 62: 579-582.
140. Roustit M, Jlaiel M, Leclercq P et al. Pharmacokinetics and therapeutic drug monitoring of antiretrovirals in pregnant women. *Br. J Clin Pharmacol.* 2008; 66: 179-195.
141. Cressey T, Stek A, Casparelli E et al. Efavirenz pharmacokinetics during the Third Trimester of Pregnancy and Postpartum. 18th Conference on Retrovirus and Opportunistic Infections. Abst 754 . 27 february – 2 march. Boston . 2011
142. Conradie F, Zorrilla C, Josipovic D et al. Safety and exposure of once-daily ritonavir-boosted atazanavir in HIV-infected pregnant women. *HIV Medicine* 2011; 12: 570–579.
143. Caparelli E V Best MB, Ste A et al. Pharmacokinetics of Darunavir Once or Twice Daily During and After Pregnancy. 3rd International Workshop on HIV Pediatrics. 15-16 July, 2011. Rome, Italy. Poster abstract P_72.
144. M. Best, E. V. Capparelli, A. Stek et al., Raltegravir Pharmacokinetics during Pregnancy. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy..Boston, September 12-15, 2010. Abst H-1668a.
145. Hermes A, Fredrick L, Pasley M, et al. Efficacy, safety and tolerability of lopinavir/ritonavir in HIV-infected women: results of a meta-analysis of 7 prospective, randomized clinical trials through 48 weeks. 1st International Workshop on HIV and Women; Washington 10-11 January 2011 Abstract O_17
146. Da Silva BA, Cohen D, Gibbs S 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. Programm and abstracts of the 17th international AIDS Conference; Mexico City, Mexico, 3-8 August 2008. Abstract TUPE0069.
147. Squires K, Jonhson M, Yang R, 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; 66:363-370
148. Clotet B, Bellos N, Molina JM 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.

149. Fourie J, Flamm J, Rodríguez French A et al. ARTEMIS: week 96 safety and efficacy of darunavir/r by gender, age and race. Poster presented at the 5th IAS Conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention, Cape Town, South Africa, 19-22 July 2009.
150. Campbell T, Smeaton L, Kumarasamy N, 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. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27 - March 2, 2011; Boston, Massachusetts. Abstract 149LB.
151. Smith K, Tierney C, Daara E et al. Association of Race/Ethnicity and Sex on Outcomes in ACTG Study A5202. Program and abstracts of the 18th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; February 27 - March 2, 2011; Boston, Massachusetts. Abstract 536.
152. Riddler SA, Haubrich R, DiRienzo AG et al. Class-sparing regimens for initial treatment of HIV-1 infection. *New Engl J Med* 2008; 358(20):2095-2106
153. Kempf M C, Pisu M, Dumcheva A et al. Gender differences in discontinuation of antiretroviral treatment regimens. *JAIDS* 2009.
154. A. Sönnernborg, P. Pugliese, N.H. Brockmeyer, et al. and the Competence Network for HIV/AIDS. Long-term gender-based outcomes for atazanavir/ritonavir (ATV/r)-based regimens in HIV-1 positive treatment-experienced patients in a clinical setting. 6th IAS Conference on HIV pathogenesis, treatment and prevention. 17-20 July 2011. Rome, Italy. Abstract no. MOPE223
155. Squires K, Bekker L, Eron J, 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° H2-789
156. Cicconi P, Cozzi-Lepri A, Catagna A 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 Medicine* 2009; 11(2): 114-120.
157. Osler M, Stead D, Rebe K et al. Severe hyperlactatemia complicating ART with stavudine first-line therapy in South Africa: Incidence, risk factors and outcomes. 14th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Los Angeles 2007, February 25-28. Abstract 792.
158. Huffam S, Srasuebkul P, Zhou 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 2007, February 25-28. Abstract 797.

159. Ficha técnica de Virmune en <http://www.ema.europa.eu/>; última entrada en marzo 2011-04-03
160. Smith CJ, Sabin CA, Youle MA 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.
161. Meier A, Chang J, Chan E et al. Sex differences in the Toll-like receptor-mediated response of plasmacytoid dendritic cells to HIV-1. *Nature Medicine*. 2009; 15:955-9.
162. Galli M, Veglia F, Angarano G et al. Gender differences in antiretroviral drug-related adipose tissue alterations. *J Acquir Immune Defic Syndrom* 2003; 34:58-61.
163. Sorli Redó, Knobel Freud H, Montero M, et al. Sex influence in lipodystrophy of HIV-infected patients and its association with cardiovascular risk factors. *An Med Interna* 2007; 24(4); 168-72
164. Phyllis C Tien, Schneider MF, Levine A et al. Antiretroviral therapy exposure and insulin resistance in the women's interagency HIV study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2008; 49:269-76.
165. El-Sadr W, Reiss P, De Wit S et al. Relationship between prolonged exposure to combination ART and myocardial infarction: effect of sex, age and lipid changes. 12th CROI, February 22-25, 2005. Boston (MA) Abstract 42.
166. Currier JS, Taylor A, Boyd F et al. Coronary heart disease in HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003 Aug 1; 33(4):506-12.
167. Sobieszczyk M, Hoover DR, Anastos K, 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 (3): 272-280.
168. Kaplan RC, Kingsley LA, Sharrett AR et al. Ten year predicted coronary heart disease risk in HIV-infected men and women. *Clin Infect Dis* 2007 ; 45 :11074-81.
169. Currier J, Martorell C, Osiyemi O, et al. Effects of Darunavir/ritonavir based therapy on metabolic and anthropometric parameters in women and men over 48 weeks. *AIDS PATIENT CARE and STDs* 2011 ; 25 :333-40.
170. Yin M, Shi Q, Hoover D et al. Fracture rates are not increased in younger HIV+ women. 17th CROI. San Francisco(California), february 2010. Abstract 130

171. Yin M, Ferris D, McMahon D et al. Determinants of Low bone density in postmenopausal HIV+women. 16th CROI. February 2009, Montreal (Canada). Abstract 758.
172. Yin MT, Cremers S, Lu D et al. Short term bone loss in HIV infected premenopausal women. 15th CROI. Boston Massachusetts, Abstract 965.
173. Paterson DL, Swindells S, Mohr J, et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection. *Ann Intern Med* 2000;133 (1):21-30.
174. Martin M, Del Cacho E, Codina E et al. Relationship between adherence level, type of the antiretroviral regimen, and plasma HIV type 1 RNA viral load: a prospective cohort study. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2008 Oct;24(10):1263-8.
175. Morrison MF, Petitto JM, Ten Have T et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002; 159:789-96.
176. Ickovics JR, Hamburger ME, Vlahov D et al. Mortality, CD4 cell count decline, and depressive symptoms among HIV-seropositive women: longitudinal analysis from the HIV Epidemiology Research Study. *JAMA* 2001; 285: 1466-74.
177. Roberts KJ, Mann T. Barriers to antiretroviral medication adherence in HIV-infected women. *AIDS Care* 2000; 12:377-86.
178. Holstad MK, Pace JC, De AK et al. Factors associated with adherence to antiretroviral therapy. *J Assoc Nurses AIDS Care* 2006; 17:4.15.
179. Jaworsky D, Antoniou T, Loutfy MR. Considerations Regarding Antiretroviral Therapy in HIV-positive Women *Future HIV Therapy* 2007; 203-213.
180. Bhattacharya D, Umbleja T, Carrat F et al. Women experience higher rates of adverse events during hepatitis C virus therapy in HIV infection: a meta-analysis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 55: 170-5.
181. Howard AA, Arnsten JH, Lo Y et al. A prospective study of adherence and viral load in a large multi-center cohort of HIV-infected women. *AIDS* 2002; 16: 2175-82.
182. Parienti JJ, Bangsberg DR, Verdon R et al. Better adherence with once-daily antiretroviral regimens: a meta-analysis. *CID* 2009; 48:484-8.
183. Gao X, Nau DP, Rosenbluth SA, et al. The relationship of disease severity, health beliefs and medication adherence among HIV patients. *AIDS Care* 2000; 12: 387-98.
184. Schneider J, Kaplan SH, Greenfield S et al. Better physician-patient relationships are associated with higher reported adherence to antiretroviral therapy in patients with HIV infection. *J Gen Intern Med* 2004; 19:1096-103.
185. Knobel H. Cómo y por qué debe monitorizarse la adherencia al tratamiento antirretroviral en la actualidad. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:481-3.

186. Murri R, Ammassari A, Gallicano K et al. Patient-reported nonadherence to HAART is related to protease inhibitor levels. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 123-8
187. Knobel H, Polo R, Escobar I, et al. Recomendaciones GESIDA/SEFH/PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral (Actualización Junio 2008). www.gesida.seimc.org; www.msc.es
188. Holstad MM, Diiorio C, Kelley ME et al. Group Motivational Interviewing to Promote Adherence to Antiretroviral Medications and Risk Reduction Behaviors in HIV Infected Women. *AIDS Behav* 2010 (epub ahead of print).
189. Mitchell HS, Stephens E. Contraception choice for HIV positive women. *Sex Transm Infect.* 2004 Jun;80(3):167-73
190. Curtis KM, Nanda K, Kapp N. Safety of hormonal and intrauterine methods of contraception for women with HIV/AIDS: a systematic review. *AIDS.* 2009 Nov;23 Suppl 1:S55-67.
191. Waters L, Barton S. Contraception and HIV: what do we know and what needs to be done? *J Fam Plann Reprod Health Care.* 2006 Jan;32(1):10-4.
192. Heikinheimo O, Lahteenmaki P. Contraception and HIV infection in women. *Hum Reprod Update.* 2009 Mar-Apr;15(2):165-76.
193. Sevinsky H, Eley T, HE B, et al. Effect of Efavirenz on the Pharmacokinetics of Ethinyl Estradiol and Norgestimate in Healthy Female Subjects. 48th ICAAC; 2008 October, 25-28; Washington- USA. 2008.
194. El-Ibiary SY, Cocohoba JM. Effects of HIV antiretrovirals on the pharmacokinetics of hormonal contraceptives. *Eur J Contracept Reprod Health Care.* 2008 Jun; 13(2):123-32.
195. Mildvan D, Yarrish R, Marshak A, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and ethinyl estradiol/norethindrone when administered concurrently to HIV-infected women. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2002 Apr 15;29(5):471-7.
196. Ouellet D, Hsu A, Qian J, et al. Effect of ritonavir on the pharmacokinetics of ethinyl oestradiol in healthy female volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Aug;46(2):111-6.
197. Anderson MS, Wenning LA, Moreau A, et al. Effect of Raltegravir (RAL) on the Pharmacokinetics (PK) of Oral Contraceptives ICAAC; 2007 september, 17-20; Chicago. 2007. p. Presentation Number: A-1425
198. Zhang J, Chung E, Eley T, 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. p. Presentation Number: A-1415

199. Beksinska ME, Smit JA, Ramkissoon A. Progestogen-only injectable hormonal contraceptive use should be considered in analysis of studies addressing the loss of bone mineral density in HIV-positive women. *J Acquir Immune Defic Syndr*. Aug 1;54(4):e5.
200. Morrison CS, Chen PL, Kwok C, et al. Hormonal contraception and HIV acquisition: reanalysis using marginal structural modeling. *AIDS*. 2010 Jul 17;24(11):1778-81.
201. Watts DH, Park JG, Cohn SE, et al. Safety and tolerability of depot medroxyprogesterone acetate among HIV-infected women on antiretroviral therapy: ACTG A5093. *Contraception*. 2008 Feb; 77(2):84-90
202. Nanda K, Amaral E, Hays M, et al. Pharmacokinetic interactions between depot medroxyprogesterone acetate and combination antiretroviral therapy. *Fertil Steril*. 2008 Oct;90(4):965-71.
203. Carten M, Kiser J, Kwara A, et al. Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel, and Efavirenz. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2010 February 16-19, 2010, San Francisco, California. 2010.
204. 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, 2010). Disponible en: <http://aidsinfo.nih.gov/ContentFiles/PerinatalGL.pdf> (Acceso 14/12/2010).
205. Ioannidis JP, Abrams EJ, Ammann A, et al. Perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by pregnant women with RNA virus loads <1000 copies/ml. *J Infect Dis* 2001; 183(4):539-45
206. Cotter A M, Garcia AG, Duthely ML, et al. Is antiretroviral therapy during pregnancy associated with an increased risk of preterm delivery, low birth weight, or stillbirth? *J Infect Dis* 2006; 193(9):1195-1201
207. Antiretroviral Pregnancy Registry Steering Committee. Antiretroviral pregnancy registry international interim report for 1 January 1989 through 31 January 2010. Accesible en: www.apregistry.com (Acceso 14.12.2010).
208. Best BM, Capparelli EV, Stek A, et al. Raltegravir pharmacokinetics Turing pregnancy. 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, September 12-15 2010. Abstract H-1668a.

209. Garrido C, Soriano V, de MC. New therapeutic strategies for raltegravir. *J Antimicrob Chemother* 2010; 65(2): 218-223
210. McKeown DA, Rosenvinge M, Donaghy S, et al. High neonatal concentrations of raltegravir following transplacental transfer in HIV-1 positive pregnant women. *AIDS* 2010; 24(15):2416-2418
211. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36(3):772-776.
212. Ford, N, Mofenson, L, Kranzer, K et al. Safety of efavirenz in first-trimester of pregnancy: a systematic review and meta-analysis of outcomes from observational cohorts. *AIDS*. 24(10):1461-1470, June 19, 2010
213. Observatorio de Salud de las Mujeres. Estrategia Nacional de Salud Sexual y Reproductiva. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2010. Disponible en: <http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/ENSSSR.pdf>
214. Recomendaciones de la SPNS/SEP/SENP/SEIP/GESIDA sobre aspectos psiquiátricos y psicológicos en la infección por el VIH. Octubre de 2008. Recomendaciones nº 37. Disponible en: <http://www.mspsi.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/recomendaciones.htm>
215. Villaamil Pérez F. La promoción, en el ámbito hospitalario, de prácticas más saludables entre personas que viven con el VIH. Informe de investigación. Subdirección de Promoción de la Salud y Prevención de la Comunidad de Madrid, y el Departamento de Antropología Social de la Universidad Complutense de Madrid. 2010.
216. Florence E, Schrooten W, Dreezen C et al Prevalence and factors associated with sexual dysfunction among HIV-positive women in Europe. *AIDS Care*, July 2004; 16(5): 550-557
217. Denis A, Hong SM. Sexual Functioning of Women with HIV: A Comparison with non-HIV Women, *The Canadian Journal of Human Sexuality*.2003.12: 97–107
218. Grierson J, Bartos M, de Visser R. et al. HIV Futures II: The Health and Well Being of People with HIV/AIDS in Australia, Monograph series number 17. 2000.

Melbourne: The Australian Research Centre on Sex, Health and Society, La Trobe University.

219. Grimberg M. Sexualidad, experiencias corporales y género: un estudio etnográfico entre personas viviendo con VIH en el Área Metropolitana de Buenos Aires, Argentina. *Cad. Saúde Pública*, Rio de Janeiro. jan, 2009, 25(1):133-141.
220. Schiltz M. A., Sandfort, G. M. HIV- positive people, risk and sexual behaviour. *Social Science and Medicine*, 2000; 50, (11), 1571-1588.
221. NAN. VIH y Mujer. Aidsmap 2010. Disponible en: <http://www.aidsmap.com>
222. Creación Positiva. Mujer y VIH. Identificación de necesidades y estrategias. 2003
223. Latka M, Metsch L, Mizuno Y, et al. Unprotected sex among HIV- positive injection drugusing women and their serodiscordant male partners: role of personal and partnership influences. *J. Acquir Immune Defic Syndr*, 2006. 42, 222-228. New York: Center of Epidemiologic Studies.
224. Medley A, García-Moreno C, McGill S, Maman S. Rates, barriers and outcomes of HIV serostatus disclosure among women in developing countries: Implications for prevention of mother-to-child transmission programmes. *Bull World Health Organ* 2004;82(4):299-307.
225. Gielen AC, Fogarty L, O`Campo P, et al. Women living with HIV: disclosure, violence and social support. *J Urban Health* 2000 Sep; 77(3):480-91.
226. Observatorio de Salud de la Mujer de la Dirección, Comisión contra la Violencia de Género del Consejo Interterritorial del SNS. Protocolo común para la actuación sanitaria ante la violencia de género. Ministerio de Sanidad y Consumo. 2007. Disponible en:<http://www.msps.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/pdf/equidad/protocoloComun.pdf>
227. World Health Organization. International Classification of Diseases (CIE-10). Disponible en: <http://apps.who.int/classifications/apps/icd/icd10online/> (consultado junio 2011).
228. Plaut SM, Graziottin A, Heaton J. Fast Facts- Sexual dysfunction. Oxford: Health Press Limited 2004

229. Hayes RD, Dennerstein L, Bennett CM et al. What is the "True" Prevalence of Female Sexual Dysfunctions and Does the Way We Assess These Conditions Have an Impact?. *J Sex Med* 2008; 5 (4): 777-87
230. Goldmeier D, Kocsis A, Wasserman M. Sexual dysfunction in women with HIV. *Sex Transm Infect* 2005; 81:284.
231. Harding R, Lampe FC, Norwood S, et al. Symptoms are highly prevalent among HIV outpatients and associated with poor adherence and unprotected sexual intercourse. *Sex Transm Infect* 2010; 86: 520-524.
232. Scanavino M, Abdo CH. Sexual dysfunctions among people living with AIDS in Brazil. *Clinics*. 2010 May; 65(5): 511-9.
233. Wilson TE, Jean-Louis G, Schwartz R, et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2010; 54(4): 360-7.
234. Collazo J. Sexual dysfunction in the highly active antiretroviral therapy era. *AIDS Rev* 2007; 9: 237-45.
235. Cohen M. HIV and sexually transmitted diseases: lethal synergy. *Top HIV Med* 2004; 12(4):104-7.
236. Pinkerton S, Layde P, for NIMH multisite HIV prevention trial group. Using sexually transmitted disease incidence as a surrogate marker for HIV incidence in prevention trials: a modelling study. *Sex Transm Dis* 2002;29(5):298-307.
237. Grupo de trabajo sobre ITS. Diagnósticos de sífilis y gonococia en una red de centros de ITS: características clínico-epidemiológicas. Resultados julio 2005-diciembre 2008. Centro Nacional de Epidemiología, 2010.
238. Recomendaciones de la SPNS/GESIDA sobre las Infecciones de transmisión sexual en personas con infección por el VIH. Septiembre 2010. Recomendaciones nº 49. Disponible en: <http://www.mspsi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/publicaciones/profSanitarios/docConsensoITSSept10.pdf>
239. Grov C, Golub SA, Parsons JT, et al. Loneliness and HIV-related stigma explain depression among older HIV-positive adults. *AIDS Care*. 2010; 16: 1-10.

240. Mello VA, Segurado AA, Malbergier A. Depression in women living with HIV: clinical and psychosocial correlates. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13(3): 193-9.
241. Gordillo V, Fekete EM, Platteau T, et al. Emotional support and gender in people living with HIV: effects on psychological well-being. *J Behav Med*. 2009 Jun 19.
242. Marion I, Antoni M, Pereira D, et al. Distress, sleep difficulty, and fatigue in women co-infected with HIV and HPV. *Behav Sleep Med*. 2009; 7(3): 180-93.
243. Kacanek D, Jacobson DL, Spiegelman D, et al. Incident depression symptoms were associated with subsequent suboptimal HAART adherence. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(2): 266-72.
244. Massad LS, Agniel D, Minkoff H, et al. Effect of stress and depression on the frequency of squamous intraepithelial lesions. *J Low Genit Tract Dis*. 2011; 15(1): 42-7.
245. Wilson TE, Jean-Louis G, Schwartz R, et al. HIV infection and women's sexual functioning. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 54(4): 360-7.
246. Fumaz CR, Muñoz-Moreno JA, Ferrer MJ, et al. Low Levels of Adherence to Antiretroviral Therapy in HIV-1-Infected Women with Menstrual Disorders. *AIDS Patient Care and STDs*. 2009; 23(6): 463-8.
247. Wagner AC, Hart TA, Mohammed S, et al. Correlates of HIV stigma in HIV-positive women. *Arch Womens Ment Health*. 2010; 13(3): 207-14.
248. Mueller CW, Martel LD, Le YC, et al. The role of minor and adult children in the adjustment of women living with HIV. *AIDS Care*. 2009; 21(9): 1169-75.
249. Luzi K, Guaraldi G, Murri R, et al. Body image is a major determinant of sexual dysfunction in stable HIV-infected women. *Antivir Ther*. 2009; 14(1): 85-92.
250. Jones DL, Ishii Owens M, Lydston D, et al. Self-efficacy and distress in women with AIDS: the SMART/EST women's project. *AIDS Care*. 2010; 22(12): 1499-508.
251. Creswell JD, Myers HF, Cole SW, et al. Mindfulness meditation training effects on CD4+ T lymphocytes in HIV-1 infected adults: a small randomized controlled trial. *Brain Behav Immun* 2009;23(2):18

252. Naciones Unidas. Declaración sobre la eliminación de la violencia contra la mujer. Asamblea General. 85ª sesión plenaria. 20 de diciembre de 1993. <http://daccess-dds-ny.un.org/doc/UNDOC/GEN/N94/095/08/PDF/N9409508.pdf?OpenElement>
253. 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. http://data.unaids.org/pub/Report/2010/jc1794_action_framework_gender_equality_es.pdf
254. World Health Organization (2009) Women and health: today's evidence tomorrow's agenda. http://whqlibdoc.who.int/publications/2009/9789241563857_eng.pdf
255. Fondo de Población de la Naciones Unidas. 2008. Estado de la Población Mundial 2008. Ámbitos de convergencia: Cultura, género y derechos humanos <http://www.unfpa.org/swp/2008/presskit/docs/sp-swop08-report.pdf>
256. Organización Mundial de la Salud, 2005. Estudio multi país de la OMS sobre salud de la mujer y violencia doméstica contra la mujer. Departamento Género, Mujer y Salud. http://www.who.int/gender/violence/who_multicountry_study/summary_report/summaryreportSpanishlow.pdf
257. García-Sánchez I. Diferencias de género en el VIH/sida. Gac Sanit. 2004;18 Suppl.2:47-54. <http://www.scielosp.org/pdf/gsv18s2/revision5.pdf>
258. Médicos sin fronteras. MSF 2010. Violencia sexual y migración. La realidad oculta de las mujeres subsaharianas atrapadas en Marruecos de camino a Europa http://www.barcelona.msf.org/sites/default/files/publicacion/BP%20ViolenciaSexual-Marruecos%20ESP_13-04-2010.pdf
259. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud, 2003. INFORME MUNDIAL SOBRE LA VIOLENCIA Y LA SALUD http://www.paho.org/spanish/dd/pub/violencia_2003.htm
260. Fisher M, Benn P, Evans B et al. UK guideline for the use of post-exposure prophylaxis for HIV following sexual exposure. Int J STD&AIDS 2006; 17:81-93

261. 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 http://www.msps.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/PPE_14-01-08.pdf
262. Organización Mundial de la Salud, 2001. Violence against women and HIV/AIDS: setting the research agenda. Organización Mundial de la Salud, 2001 http://whqlibdoc.who.int/hq/2001/WHO_FCH_GWH_01.08.pdf
263. Siemieniud RA, Krentz HBGish JA, et al. Domestic violence screening: prevalence and outcomes in Canadian HIV population. AIDS Patient Care STDS. 2010
264. Chuang CH, Liebschutz JM, Horton NJ, et al. Association of violence victimization with inconsistent condom use in HIV-infected persons. AIDS Behav. 2006Mar;10(2):201-7

ANEXO I. PROPUESTA DE INDICADORES DE IMPLEMENTACIÓN

INDICADOR	DESCRIPCIÓN	FUENTE DE VERIFICACIÓN
GENERAL		
Guías de práctica clínica y/o protocolos de actuación que han tenido en cuenta los sesgos de género.	Se valorará si se incluye el género como categoría de análisis y se traten aspectos como los sesgos de género y/o las diferencias entre mujeres y hombres en la enfermedad y cómo abordarlas desde los servicios sanitarios en las GPC	Guías de práctica clínica y protocolos de actuación
MUJERES ADOLESCENTES		
Existencia de una propuesta/protocolo de comunicación del diagnóstico a adolescentes por parte de un equipo multidisciplinar.	Se valorará si se sigue la recomendación de que la comunicación del diagnóstico a adolescentes se realice por parte de un equipo multidisciplinar.	Protocolo de comunicación del diagnóstico
% de adolescentes con VIH que reciben vacunación para el HPV.	Se valorará si se recomienda la vacuna del HPV a la población adolescente con VIH.	Historia clínica

MUJERES EMBARAZADAS		
INDICADOR	DESCRIPCIÓN	FUENTE DE VERIFICACIÓN
% de embarazadas de las que se desconoce su estado serológico en el momento del parto a las que se les realiza un test rápido de VIH.	Se valorará si se realiza el test rápido de VIH a las mujeres de las que se desconoce el estado serológico en el momento del parto con el fin de prevenir la transmisión vertical	Protocolo de atención al parto Historia clínica
MUJERES EN EL CLIMATERIO		
Las mujeres que acuden a consulta reciben información sobre VIH y las estrategias de reducción de la transmisión con independencia de su edad	Se valorará si los y las profesionales informan sobre VIH y las estrategias de prevención a las mujeres mayores de 50 años	Historia clínica
Los y las profesionales preguntan a las pacientes por problemas asociados a la menopausia	Se valorará si los y las profesionales exploran los problemas asociados a la menopausia en las mujeres con infección por el VIH	Historia clínica Protocolos de atención

SALUD SEXUAL Y REPRODUCTIVA		
INDICADOR	DESCRIPCIÓN	FUENTE DE VERIFICACIÓN
Realizadas dos citologías cervicales cada seis meses en el primer año de diagnóstico y si ambas son normales se repetirá anualmente	Se valorará si se realizan dos citologías cervicales durante el primer año de diagnóstico y si ambas son normales se repetirá anualmente	Historia clínica Protocolo de atención
TARV EN MUJERES		
Aumentar el número de mujeres que participan en ensayos clínicos	Se valorará si en los ensayos clínicos se incluye a más de un 37% de mujeres entre los participantes	Protocolos de los ensayos clínicos
Diseñadas estrategias de control, soporte y tratamiento para mujeres	Se valorará si se desarrollan estrategias para apoyar a las mujeres para la toma de su tratamiento	Historia clínica Protocolo de atención